

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

PREVALENCIA DE LAS INFECCIONES OCULARES OPORTUNISTAS EN EL SEGMENTO POSTERIOR DETERMINADAS A TRAVÉZ LA OFTALMOSCOPIA INDIRECTA Y SU RELACIÓN CON EL ESTADO CLÍNICO -INMUNOLÓGICO EN PACIENTES VIH POSITIVOS PERTENECIENTES A LA UNIDAD DE ATENCION INTEGRAL DE PVV DEL HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS, DURANTE EL PERIODO DE MARZO A AGOSTO DEL 2011: ESTUDIO TRANSVERSAL.

DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

MARÍA CRISTINA CHEDIAK TERÁN

DIRECTOR: DR. NELSON CEVALLOS

DIRECTOR METODOLÓGICO: DR PABLO ENDARA

QUITO 2012

TABLA DE CONTENIDOS

TABLA DE CONTENIDOS	I
AGRADECIMIENTOS	IV
DEDICATORIA.....	V
ABREVIATURAS	VI
LISTA DE GRÁFICOS.....	VIII
LISTA DE TABLAS.....	X
RESUMEN Y ABSTRACT	XII
CUERPO PRINCIPAL	1
CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN.....	1
CAPÍTULO II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	3
2.1 OJO Y VIH.....	3
2.1.1 Manifestaciones oculares en el segmento anterior	7
2.1.2 Manifestaciones oculares en el segmento posterior	8
2.2 RELACION ENTRE LA PATOLOGÍA OCULAR Y EL GRADO DE INMUNODEFICIENCIA	10
2.3 INFECCIONES OCULARES OPORTUNISTAS DEL SEGMENTO POSTERIOR	12
2.3.1 RETINITIS.....	12
2.3.1.1 Retinitis por Citomegalovirus (CMV)	12
2.3.1.2 Toxoplasmosis ocular	18
2.3.1.3 Retinitis necrotizantes herpéticas.....	21
2.3.1.3.1 Necrosis retiniana externa progresiva (NREP)	21
2.3.1.3.2 Necrosis retiniana aguda (NRA)	23
2.3.2 COROIDITIS	26
2.3.2.1 Coroiditis y panoftalmitis tuberculosa (TB)	26
2.3.2.2 Coroiditis por Pneumocystis Jiroveci (P. Jiroveci)	30

2.3.2.3 Coroiditis por <i>Cryptococcus Neoformans</i> (<i>C. Neoformans</i>)	31
2.3.2.4 Otras coroiditis infrecuentes.....	34
2.3.2.4.1 Coroiditis y retinitis por <i>Histoplasma capsulatum</i> (<i>H. capsulatum</i>) ...	34
2.3.2.4.2 Coroiditis por <i>Micobacterium avium</i> intracelular (MAI)	36
2.3.3 Uveítis por reconstitución inmune (URI)	38
2.4 OTRAS PATOLOGÍAS DEL SEGMENTO POSTERIOR.....	39
2.4.1 Sífilis ocular	39
2.4.2 Retinopatía asociada al VIH	43
2.5 DIÁGNOSTICO DIFERENCIAL.....	45
CAPÍTULO III. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN, OBJETIVOS E HIPÓTESIS	46
3.1 PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	46
3.2 OBJETIVOS.....	46
3.2.1 Objetivo general	46
3.2.2 Objetivos específicos.....	46
3.3 HIPÓTESIS.....	47
CAPÍTULO IV. PACIENTES, MATERIALES Y MÉTODOS	48
4.1 DISEÑO.....	48
4.2 PACIENTES	48
4.2.1 Universo y muestra	48
4.2.2 Muestreo	48
4.2.3 Criterios de inclusión y exclusión.....	48
4.3 VARIABLES.....	49
4.3.1 Operacionalización y definición de variables	50
4.4 PROCEDIMIENTO	53
4.4.1 Realización del cuestionario y estudio piloto	53
4.4.2 Procedimiento de recolección de la información y de diagnóstico	53

4.4.3 Análisis estadístico	54
4.4.3.1 Estadística descriptiva	54
4.4.3.2 Estadística inferencial	55
4.5 ASPECTOS BIOÉTICOS.....	56
CAPÍTULO V. RESULTADOS.....	57
5.1 ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA	57
5.1.1 Características demográficas y del estilo de vida	57
5.1.2 Antecedentes patológicos y morbilidad asociada	58
5.1.3 Características asociadas a la enfermedad, al estado inmunológico y a la replicación viral	59
5.1.4 Características terapéuticas y de seguimiento.....	61
5.1.5 Antecedentes de patología ocular y deterioro visual.....	62
5.1.6 Retinopatía oportunista	63
5.2 ESTADÍSTICA INFERENCIAL: FACTORES ASOCIADOS A RETINOPATÍA OPORTUNISTA RELACIONADA AL VIH	64
5.2.1 ANÁLISIS COMPARATIVO	64
5.2.1.1 Características demográficas y del estilo de vida.....	65
5.2.1.2 Antecedentes patológicos y morbilidad asociada	66
5.2.1.3 Características asociadas a la enfermedad, al estado inmunológico y a la replicación viral.....	67
5.2.1.4 Características terapéuticas.....	70
5.2.1.5 Antecedentes de patología ocular y deterioro visual	70
5.2.2 ANÁLISIS ASOCIATIVO	70
5.2.3 ANÁLISIS MULTIVARIAL.....	71
CAPÍTULO VI. DISCUSIÓN, CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	73
ANEXOS	92
BIBLIOGRAFÍA.....	101

AGRADECIMIENTOS

A Dios, creador del universo y dueño de mi vida, por ser mi guía y por sus bendiciones cada día.

A mi padre, por ser el pilar fundamental de mi vida y forjar mi camino aún cuando ya no esté presente, por enseñarme que la vida es bella y que el amor no tiene límites.

A mi madre, por su apoyo incondicional, por ser un ejemplo de perseverancia y lucha ante la adversidad y por recordarme que nada es imposible.

A mi hermana, por acompañarme durante este largo camino, por estar conmigo en los buenos y malos momentos y por permitirme aprender de sus experiencias

De manera especial a mi director, Dr. Nelson Cevallos, por su experiencia científica, por su disponibilidad y paciencia, pero sobre todo por su afecto y amistad, fundamentales para la concreción de este trabajo

De manera cordial, al Dr. Pablo Endara por su aporte y participación activa en el desarrollo de esta tesis, por sus enseñanzas, tiempo y comprensión.

Al Dr. Juan Vilavicencio por su ayuda desinteresada y por el conocimiento y tiempo brindados.

A la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador y al Hospital Enrique Garcés, por ser un segundo hogar durante los últimos años y por prepararme para un futuro competitivo.

Al Dr. Marco Ochoa y a la Dra. Rosa Terán, por brindarme un extraordinario apoyo para realizar esta investigación.

Porque estoy convencida que cada uno de ustedes fueron indispensables para alcanzar esta meta, les hago extensivo mi más sincero agradecimiento.

DEDICATORIA

Para aquellas personas que forjaron mi camino e iluminaron mi sendero; porque su felicidad fue mi mayor motivación y el orgullo que sienten por mí el bastón para levantarme; por su amor desinteresado, por su apoyo incondicional, por su paciencia y generosidad; porque a ellos les debo todo lo que he alcanzado hasta ahora, todo lo que soy y lo que sueño, este trabajo lo dedico a mis padres y a mi hermana.

ABREVIATURAS

AC: Anticuerpos

APP: Antecedentes patológicos personales

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

CEL: Células

CMV: Citomegalovirus

CSPPA: Coriorretinitis sifilítica placoide posterior aguda

CV: Carga viral

DG: Diagnóstico

FO: Fondo de ojo

FTA-Abs: Fluorescent Treponema Antibody-Absortion

HBV: Virus de la hepatitis B

HPV: Papiloma virus humano

IPs: Antirretrovirales inhibidores de la proteasa

ITS: Infecciones de transmisión sexual (STD)

IVS: Inicio de vida sexual

LCR: Líquido cefalorraquídeo

LOG: Logaritmos

LSOCA: Estudio Longitudinal de Complicaciones Oculares del SIDA (Longitudinal Study of Ocular Complications of AIDS)

LT: Linfocitos T

MAC: Complejo de *Micobacterium avium*

MA: Media aritmética

MAI: *Micobacterium avium* intracellular

MD: Mediana

MG: Media geométrica

MHA-TP: Microhemagglutination Assay for Antibodies to T. pallidum

MSP: Ministerio de salud pública

NA: Datos no disponibles

NE: No se estudió

NNRTI: Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos

NNRTI: Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos

NRA: Necrosis retineana aguda

NREP: Necrosis retineana externa progresiva

OIs: Infecciones oportunistas

ONU: Organización de las Naciones Unidas

OR: Odds ratio

PCT: Paciente

PLM: Leucoencefalopatía multifocal progresiva

RO: Retinopatía oportunista

RPR: Rapid Plasma Reagin

SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (AIDS)

SRI: Síndrome de reconstitución inmune

TARMA: Terapia antirretroviral de máxima actividad

TB: Tuberculosis

TTO: Tratamiento

UAI de PVV: Unidad de atención integral de las personas viviendo con VIH

URI: Uveítis por reconstitución inmune

VIH: Virus de inmunodeficiencia humana

VZV: Virus de la varicela zóster

LISTA DE GRÁFICOS

Figura 1: Fenómenos que se producen como consecuencia de la infección primaria por el VIH pasando por la aparición de la infección persistente crónica hasta la destrucción final del sistema inmunitario.	4
Figura 2: A) y B) Retinitis por Citomegalovirus típica: patrón "en llamarada".....	15
Figura 3: Retinitis por Citomegalovirus atípica: A) Patrón hemorrágico. B) Blanquecina sin hemorragias. C) "Creeping Scars".	16
Figura 4: Toxoplasmosis retiniana: A) Antes. B) Después del tratamiento.	19
Figura 5 : Necrosis retiniana externa progresiva: A) Lesión inicial a nivel macular. B) Aspecto de "mancha rojo cereza". C) Un fino borde de retina atrófica alrededor de los vasos señala el respeto del árbol vascular.....	22
Figura 6: Necrosis retiniana aguda: A) Focos de retinitis necrotizante con tendencia a ir confluyendo a lo largo de la retina periférica. B) Vasculitis arterial oclusiva con afectación de grandes vasos.	24
Figura 7: Coroiditis tuberculosa: A) Tuberculoma asociado a un desprendimiento seroso. B) Coroiditis miliar.....	29
Figura 8: Coroiditis por P. jiroveci: A) Antes del tratamiento. B) Después del tratamiento.	31
Figura 9: Coroiditis por C. neoformans: A) Estrella macular. B) Desaparición de la exudación lipídica.	33
Figura 10: Coroiditis por H. capsulatum.	35
Figura 11: Coroiditis por M. avium intracelular en forma de granulomas coroides.....	37
Figura 12: Sífilis ocular: A) Neurorretinitis sifilítica. B) CSPPA.	41
Figura 13: Retinopatía asociada al VIH.....	45

Figura 14: Frecuencia absoluta de las enfermedades relacionadas con el VIH padecidas por la población hasta el momento del estudio, UAIPVV-HEG Quito, Marzo a Agosto 2011. (n=100).	59
Figura 15: Porcentaje de personas con APP de enfermedades relacionadas al VIH, entre el grupo de pacientes con y sin retinopatía oportunista, UAIPVV-HEG Quito, Marzo a Agosto 2011. (n1=5, n2=95).	66
Figura 16: Boxplot representando el conteo de LTCD4+ mínimo(A) y al momento del estudio (B), en el grupo de pacientes con y sin retinopatía oportunista, UAIPVV-HEG Quito, Marzo a Agosto 2011. (n1=5, n2=95).	68
Figura 17: Boxplot representando la carga viral máxima (A) y al momento del estudio (B), en el grupo de pacientes con y sin retinopatía oportunista, UAIPVV-HEG Quito, Marzo a Agosto 2011. (n1=5, n2=95).	68
Figura 18: Porcentaje de personas con antecedentes de infecciones oportunistas, deterioro visual y conteo de LTCD4+ mínimo y al momento del estudio < 100, entre el grupo de pacientes con y sin retinopatía oportunista, UAIPV-HEG Quito, Marzo a Agosto 2011. (n1=5, n2=95).	70

LISTA DE TABLAS

Tabla 1: Manifestaciones oculares en 1286 casos de VIH.	6
Tabla 2: Manifestaciones oculares del segmento anterior y problemas refractivos en el VIH.	8
Tabla 3: Manifestaciones oculares del segmento posterior en el VIH.	10
Tabla 4: Contaje de LTCD4+ en pacientes que presentan patologías oculares comunes asociadas al VIH.....	11
Tabla 5: Algoritmo de tratamiento para la retinitis por CMV	17
Tabla 6: Diagnóstico diferencial de las principales patologías del segmento posterior del VIH	45
Tabla 7: Operacionalización de las variables.	50
Tabla 8: Distribución de la población por sexo, grupo etario, estado civil, instrucción, profesión, residencia y preferencia sexual, UAIPVV-HEG Quito, Marzo a Agosto 2011. (n=100).	57
Tabla 9: Medidas de tendencia central y de dispersión de las variables edad, inicio de vida sexual y número de parejas sexuales en pacientes con VIH, UAIPVV-HEG Quito, Marzo a Agosto 2011. (n=100).	58
Tabla 10: Distribución de la población por estadio de la infección por VIH y tiempo de diagnóstico, UAIPVV-HEG Quito, Marzo a Agosto 2011. (n=100).....	60
Tabla 11: Medidas de tendencia central y de dispersión de las variables relacionadas con el estado inmunológico, la replicación viral, el tiempo de enfermedad y el tiempo de tratamiento, UAIPVV-HEG Quito, Marzo a Agosto 2011. (n=100, si no se especifica de otro modo).	60

Tabla 12: Distribución de la población de acuerdo al conteo de LTCD4+ y a la carga viral, UAIPVV-HEG Quito, Marzo a Agosto 2011. (n=100).	61
Tabla 13: Distribución de los pacientes con TARMA por grupo farmacológico, tiempo de tratamiento, interrupción de tratamiento y falla terapéutica, UAIPVV-HEG Quito, Marzo a Agosto 2011. (n=83).	62
Tabla 14: Distribución de la población por antecedente de patología ocular, uso de lentes previo al dg de VIH y cambios en la capacidad visual tras el dg de VIH según los niveles establecidos por Barraga, UAIPVV-HEG Quito, Marzo a Agosto 2011. (n=100).	62
Tabla 15: Distribución de la población por hallazgos en el fondo de ojo, UAIPVV-HEG Quito, Marzo a Agosto 2011. (n=100).	63
Tabla 16: Características de los pacientes con y sin retinopatía oportunista, UAIPVV-HEG Quito, Marzo a Agosto 2011. (n=100, si no se especifica de otro modo).....	64
Tabla 17: Comparación de las medidas de tendencia central de las variables inmunológicas y virológicas de los pacientes con y sin retinopatía oportunista, mediante la prueba U de Mann-Whitney, UAIPVV-HEG Quito, Marzo a Agosto 2011. (n=100, si no se especifica de otro modo).....	67
Tabla 18: Características inmunológicas y virológicas de los pacientes con y sin retinopatía oportunista, UAIPVV-HEG Quito, Marzo a Agosto 2011. (n=100, si no se especifica de otro modo).....	69
Tabla 19: Asociación entre la presencia de retinopatía oportunista y condiciones inmunológicas y APP, UAIPVV-HEG Quito, Marzo a Agosto 2011. (n=100, si no se especifica de otro modo).....	71
Tabla 20: Comparación de los hallazgos oftálmicos de diferentes estudios en relación a la patología ocular en pacientes con VIH.....	83

RESUMEN Y ABSTRACT

RESUMEN

Antecedentes: Las manifestaciones oculares pueden ocurrir hasta en un 50% de los pacientes con SIDA y el compromiso del segmento posterior es el más frecuente y devastador.

Objetivo: Determinar la prevalencia de las infecciones oportunistas (OIs) oculares del segmento posterior en pacientes con VIH/SIDA y su asociación con el estado clínico – inmunológico.

Métodos: Se realizó un estudio transversal en 100 pacientes VIH+, atendidos en la Unidad de Atención Integral de PVV del Hospital Enrique Garcés entre Marzo a Agosto 2011. Los datos fueron recolectados a través de la entrevista utilizando un cuestionario, la revisión de las historias clínicas y la evaluación oftalmológica mediante la oftalmoscopia indirecta. Los análisis estadísticos se realizaron mediante los paquetes estadísticos Stata 11 y SPSS 19. Las características de la población se exploraron con estadística descriptiva. Se realizó comparaciones entre dos grupos de pacientes: (1) aquellos con alguna complicación ocular y (2) aquellos sin complicación ocular. El valor de *P* se obtuvo mediante el test de Fisher para las variables categóricas y la U de Mann Whitney para las variables continuas, considerando estadísticamente significativo un valor <0.05.

Resultados: De los 100 pacientes, 64 estaban en estadio de SIDA y 39 eran portadores VIH+. La prevalencia de retinopatía oportunista fue del 5% (95% IC: 0.6-9.34%). La toxoplasmosis ocular y la retinitis por citomegalovirus fueron las infecciones oculares oportunistas más frecuentes, afectando cada una de ellas al 3% de la población, seguidas de la retinitis herpética en el 1%. No se encontraron otras infecciones oculares oportunistas, ni retinopatía no infecciosa asociada al VIH. Los factores que se asociaron de forma significativa con una mayor prevalencia de retinopatía oportunista fueron: (1) el conteo de linfocitos T CD4+ mínimo y al momento del estudio <100/ml ($p=0.002$ y $p=0.038$ respectivamente, OR =12 para la asociación entre conteo de LTCD4+ al momento del estudio <100/ml y retinopatía oportunista, 95% IC 1.619 - 88.9); (2) el antecedente de infecciones oportunistas extraoculares ($p=0.007$); (3) y la autopercepción de deterioro visual de instauración reciente ($p= 0.001$). No se encontraron diferencias significativas entre los pacientes con y sin patología ocular en relación a las variables demográficas, acerca del estilo de vida, antecedente de infecciones de transmisión sexual, terapéuticas, ni la carga viral.

Conclusiones: (1) Nuestra prevalencia (5%) es similar con la de otros estudios realizados en otras regiones, igualmente la mayoría de variables analizadas; sin embargo, encontramos ciertas particularidades en el espectro de las manifestaciones oculares oportunistas. (2) La presentación de la patología ocular oportunista está relacionada con una inmunodepresión severa (bajos conteos de LTCD4+ y el antecedente o concurrencia de OIs extraoculares) y con la autopercepción de deterioro de la agudeza visual. (3) Una monitorización oftalmológica apropiada que incluya la oftalmoscopia indirecta está justificada para detectar complicaciones oculares en los pacientes con VIH, sobre todo en los que tengan los siguientes factores de riesgo: conteo de LTCD4+ <100 células/ml, antecedente o concurrencia de OIs y síntomas oculares o deterioro en la agudeza visual.

Palabras claves: SIDA, VIH, enfermedad ocular relacionada al VIH, infecciones oculares oportunistas, manifestaciones segmento posterior

ABSTRACT

Background: Ocular manifestations might occur in up to 50% of human immunodeficiency virus (HIV)/acquired immune deficiency syndrome (AIDS) patients and posterior segment involvement is the most common and devastating presentation.

Objective: To determine the prevalence of ocular opportunistic infections in the posterior segment in patients with HIV/AIDS and their association with the clinical - immunological status.

Methods: An analytic cross-sectional survey was done in 100 HIV-infected patients seen at the Integral Attention Unit of People living with HIV from Hospital Enrique Garcés between March and August 2011. Data were collected from interview questionnaire-based, medical records were reviewed and findings from ophthalmic examinations made by indirect ophthalmoscopy were registered. All statistical analyses were performed using Stata 11 and SPSS 19. The patient's characteristics and the prevalence of infections were summarized by descriptive statistics. Comparisons were made between 2 groups of patients: (1) those with ocular complication and (2) those without ocular complication. *P* values were obtained using either Fisher exact test for categorical variables or the U-Mann Whitney for continuous variables, with <0.05 been considered as statistically significant.

Results: Among the 100 patients, 64 had the acquired immune deficiency syndrome (AIDS) and 36 HIV infection. The prevalence of opportunistic ocular disease was 5% (95% IC: 0.6-9.34%). Ocular toxoplasmosis and Cytomegalovirus retinitis were the most common opportunistic ocular infections, affecting 3% of the population each one, followed by varicella zoster virus retinitis in 1%. Other opportunistic ocular infections and non-infectious HIV retinopathy were not found.

The factors associated significantly with opportunistic ocular infections were: (1) CD4+ T-cell count (nadir and at enrollment) <100 cells/ml ($p=0.002$ and $p=0.038$, OR =12 for the association between CD4+ T-cell count at enrollment <100 /ml and opportunistic retinopathy, 95% IC 1.619 - 88.9); (2) current or previous history of extra ocular opportunistic infections ($p=0.007$); (3) and the recent self reported visual impairment ($p=0.001$). No significant differences were found between the patients with a without ocular disease in relation to demographic patterns, life style, personal history of STD, treatment information or viral load.

Conclusions: (1) Our prevalence is similar to studies from other regions, also most of the variables analyzed, however we found some differences in the spectrum. (2) The presentation of opportunistic eye disease is related to severe immune deficiency (low CD4+ T-cell count, current or previous history of extra ocular opportunistic infections) and visual impairment. (3) Appropriate ophthalmic monitoring is justified to detect for ophthalmic complications in HIV patients, above all in those who have the following risk factors: CD4+ T-cell count <100 cells/ml, history or current extra ocular opportunistic infections and visual symptoms or impairment.

Key words: AIDS, HIV, HIV-related eye disease, opportunistic ocular infections, posterior segment involvement.

CUERPO PRINCIPAL

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

El 5 de Junio de 1981 el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) anunció a un grupo de 5 homosexuales en Los Ángeles que fueron hospitalizados por neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, infecciones por citomegalovirus (CMV) y candidiasis¹, marcando el inicio de la epidemia del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). Junto a otros dos pacientes identificados posteriormente, estos cinco pacientes constituyeron la primera serie en la que se describió las manifestaciones oculares del VIH (Virus de Inmunodeficiencia Humana), que fue publicada en el American Journal of Ophthalmology un año después. Desde aquellos tempranos años de la epidemia del VIH, los oftalmólogos han jugado un papel importante en el manejo de estos pacientes; la importancia de las enfermedades oculares está reflejada en el hecho de que durante los últimos 30 años se han publicado miles de artículos de investigación acerca de las retinitis oportunistas.²

Las complicaciones oculares del VIH pueden afectar a cualquier segmento del ojo y pueden dividirse en manifestaciones del segmento anterior y posterior. Las patologías oculares que afectan al segmento anterior no suelen diferir en frecuencia, etiología, manifestaciones clínicas o tratamiento de las que se observan en la población general, aunque estos pacientes pueden ser más susceptibles a microorganismos que excepcionalmente aparecen en sujetos inmunocompetentes. Las manifestaciones del segmento posterior por otro lado, son típicamente el resultado de un estado inmunodeficiente y en su gran mayoría son infecciones oportunistas, capaces de provocar ceguera irreversible, la que es potencialmente prevenible.

Hay poca controversia de que la aparición de alteraciones visuales en los pacientes con VIH provocaría un empeoramiento en su ya deteriorada calidad de vida.³ Por este motivo y debido a que la epidemiología del VIH está evolucionando rápidamente, convirtiéndose en una enfermedad más de tipo crónica que aguda, en ésta, la era TARMA (terapia anti-rretroviral de máxima actividad), la investigación debe estar encaminada a prevenir las complicaciones provocadas por las infecciones oportunistas y por el mismo VIH.

La incidencia y prevalencia de las infecciones oculares oportunistas han disminuido en un 75-80% desde la introducción de la TARMA según las series internacionales⁴, sin embargo poco se conoce acerca de estas cifras en nuestro país. Con excepción de la retinopatía asociada al VIH y de la retinitis por CMV, que se presentan en un 50% y 6% de los pacientes con VIH respectivamente, la retinitis por toxoplasma, la retinitis herpética y otras coroiditis han sido reportadas que ocurren actualmente en menos del 1% de los pacientes con VIH a nivel mundial.⁵ Por otro lado, la recuperación inmunológica ha traído por se nuevas dificultades en el proceso de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades oculares y ha provocado el surgimiento de nuevas entidades nosológicas tales como la uveítis por reconstitución inmune (URI).

A la luz de estos datos, es evidente la falta de información de nuestro entorno. El propósito del presente estudio fue determinar la prevalencia de las infecciones oculares oportunistas en el segmento posterior. Además y no menos importante, se intentó realzar la importancia de una evaluación oftalmológica específica en los pacientes con VIH, para poder recomendar la implementación de métodos de screening institucional. De manera complementaria se pretendió asociar posibles factores de riesgo para presentar infecciones oculares oportunistas, para de este modo poder tomar medidas preventivas y terapéuticas oportunas y disminuir la morbilidad, las complicaciones crónicas tales como la ceguera, los costos en el tratamiento y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

CAPÍTULO II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1 OJO Y VIH

Basado en los cálculos del programa contra el SIDA de las Naciones Unidas (ONU-SIDA) se estima que aproximadamente 34 millones de personas viven actualmente con VIH-SIDA, de los cuales 37000 habitan en el Ecuador y más de 35 millones han muerto desde el inicio de la epidemia. En el año 2010 un estimado de 2.7 millones de personas contrajeron la enfermedad y 1.8 millones murieron a causa de ella.⁶ Según datos publicados por el MSP y el PNS en el Ecuador, la epidemia de VIH se encuentra en fase concentrada con tendencia al crecimiento, observándose valores de seroprevalencia superiores al 5% en ciertos grupos vulnerables e inferiores al 1% en gestantes.⁷

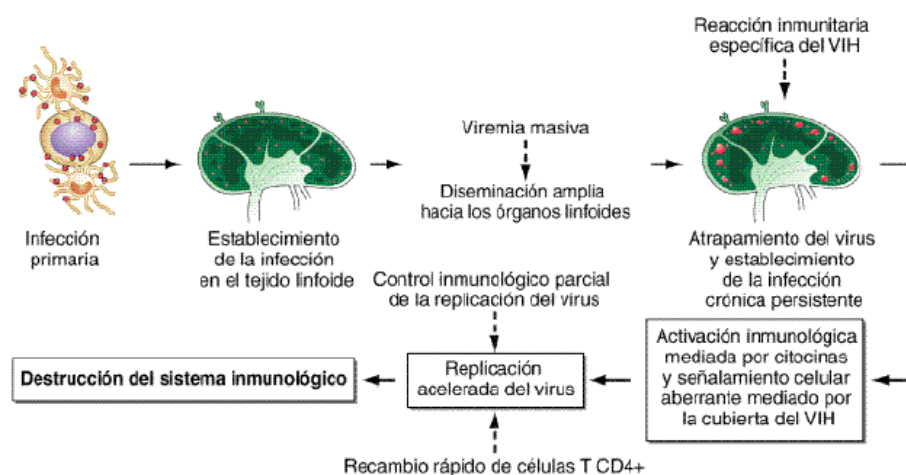
El SIDA es causado por los Virus de Inmunodeficiencia Humana tipo 1 y 2 (VIH-1, VIH-2), que son retrovirus de la familia Retroviridae, pertenecientes a la subfamilia lentivirus, de los cuales el más frecuente es el VIH tipo 1. Este se transmite predominantemente por medio de relaciones sexuales; por medio de contaminación con la sangre y los hemoderivados; y por el contagio de la madre infectada a su hijo durante el parto, el período perinatal o a través de la leche materna.

El VIH es un virus de ácido ribonucleico (ARN) que invade preferentemente los linfocitos T CD4+ (LTCD4+), pero también en menor medida los monocitos/macrófagos, las células dendríticas, las células de Langerhans y las células de la microglía del cerebro. La infección por el VIH es diferente de todo el resto de infecciones víricas humanas ya que, aún con las enérgicas respuestas de la inmunidad humoral y celular que se desencadenan tras la infección primaria, el virus no es eliminado totalmente del organismo salvo raras excepciones. Por el contrario, se instaura una infección crónica con una activación inmu-

nológica aberrante que se mantiene con diversos grados de replicación del virus durante aproximadamente 10 años antes de que el sujeto manifieste la enfermedad clínica.⁸

La característica de la enfermedad causada por el VIH es la profunda inmunodeficiencia, que se deriva sobretudo de un déficit progresivo, cuantitativo y cualitativo, de la subpoblación de linfocitos T colaboradores, definida fenotípicamente por tener en su superficie la molécula CD4+, que funciona como el principal receptor celular del VIH. Cuando el número de linfocitos T CD4+ del paciente desciende, este es muy propenso a sufrir enfermedades oportunistas (OIs). En general, las manifestaciones oftalmológicas infecciosas siguen el mismo patrón.

Figura 1: Fenómenos que se producen como consecuencia de la infección primaria por el VIH pasando por la aparición de la infección persistente crónica hasta la destrucción final del sistema inmunitario.



Fuente: Medicina interna de Harrison. Edición 17

La aparición de manifestaciones oculares en pacientes con SIDA varía entre el 30 y el 70% y entre el 10 y el 20% en los casos VIH positivos.⁹ A nivel práctico se puede considerar que 3 de cada 4 casos desarrollarán en algún momento de la enfermedad clínica oftalmológica.¹⁰

Casi todas las entidades oculares que han sido relacionadas con el VIH ya eran conocidas antes de la aparición de esta epidemia, pero se presentaban de manera excepcional. El surgimiento del VIH ha permitido una mejor comprensión de estos raros desórdenes y ha originado nuevas presentaciones de enfermedades oculares ya conocidas, por ejemplo el síndrome de necrosis retiniana externa progresiva. Pocas entidades oftalmológicas nuevas se han descrito como resultado de la epidemia del VIH y ellas incluyen la infección corneal crónica por el virus de la Varicela zoster¹¹ y la coroiditis por P. Jiroveci.¹²

Previo a la epidemia del VIH existían pocos casos de retinitis por CMV reportados en la literatura médica mundial, todos aquellos afectando a individuos inmunocomprometidos, incluyendo a receptores de trasplantes de órganos y a recién nacidos. En contraste, en la era pre-TARMA de la epidemia del VIH, las manifestaciones oculares más frecuentes eran la retinopatía asociada al VIH y la retinitis por CMV, esta última afectaba eventualmente por lo menos el 30% de los pacientes con VIH en algún momento de la enfermedad. En los años 90, la retinitis por CMV era la infección de la retina más atendida por oftalmólogos en la práctica médica.¹³ Otras infecciones oculares oportunistas ejercían un impacto similar en la visión, pero se presentaban de manera menos usual.¹⁴

Desde el advenimiento de la TARMA la incidencia de las infecciones oportunistas oculares en el VIH ha disminuido en un 75% a 80% y sus manifestaciones y evolución natural se han modificado.¹⁵ El Estudio Longitudinal de Complicaciones Oculares del SIDA (Longitudinal Study of Ocular Complications of AIDS, LSOCA), que está siendo conducido para evaluar la cambiante epidemiología de las complicaciones oculares de la infección por VIH, ha demostrado que desde la introducción de la TARMA la incidencia de las OIs, con excepción de la retinitis por CMV, es < 1%.^{16 17} Varios estudios también han reportado el decremento de las infecciones oculares oportunistas en pacientes con VIH-SIDA en poblaciones asiáticas.^{18 19 20 21}

Esto se ha observado bajo el surgimiento de la recuperación inmunológica, la misma que ha traído por sí nuevas dificultades en el proceso de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades oculares. Condiciones como la uveítis asociada al síndrome de reconstitución inmune pueden afectar los ojos de pacientes con antecedentes de enfermedades oportunistas, con el potencial de causar pérdida de la visión. Además, aún con la reducción de su incidencia con el advenimiento de la TARMA, las manifestaciones oculares continúan presentándose.

En orden de frecuencia, las dos manifestaciones más comunes son la retinopatía asociada al VIH y la retinitis por CMV. La tercera causa de patología ocular es el síndrome de ojo seco.²² En cuarto lugar (<3%) figuran las manifestaciones neurooftalmológicas, el herpes zóster oftálmico palpebral y corneal, el sarcoma de Kaposi oftálmico y la microangiopatía conjuntival. En quinto lugar (<1%) se sitúan varias patologías como son la necrosis retiniana externa progresiva (NREP), la retinitis por toxoplasma, la retinitis candidiásica y la coroiditis tuberculosa. Otras patologías son extremadamente infrecuentes. Otros estudios difieren en el porcentaje de aparición de las patologías oculares, como lo demuestran las estadísticas obtenidas de una serie de 1286 casos de pacientes con VIH en la India.²³

Tabla 1: Manifestaciones oculares en 1286 casos de VIH.

	SIN TARMA (%)	CON TARMA (%)
Retinitis por CMV	39	24
Microangiopatía asociada al VIH	22	16
Herpes zoster oftálmico	7	6
Desprendimiento de retina	7	11
Tuberculosis ocular	0,5	5
Atrofia óptica	2,8	4
Uveítis anterior	2,1	3,8
Molusco contagioso	2,1	2,1
Blefaritis	1,8	1,4
Parálisis de nervios	1,4	2,1
Papilitis	1,3	1,9
Necrosis retiniana aguda	1,1	1,2

Adaptado de Alay S Banker, MS. Ocular manifestations in 1286 acquired immunodeficiency syndrome cases. Fuente: Posterior segment manifestations of human immunodeficiency virus/ acquired immune deficiency syndrome. Indian J Ophthalmol. 2008 Sep-Oct; 56(5): 377-383

Las numerosas manifestaciones oftalmológicas del VIH pueden afectar a la órbita y los anexos oculares, al segmento anterior, al segmento posterior y también a las vías ópticas pero conceptualmente se dividen en manifestaciones del segmento anterior y manifestaciones del segmento posterior^{24 25 26 27 28}.

2. 1. 1 Manifestaciones oculares en el segmento anterior

Las patologías oculares que afectan al segmento anterior no suelen diferir en frecuencia, etiología, manifestaciones clínicas o tratamiento de las que se observan en la población general, aunque estos pacientes pueden ser más susceptibles a microorganismos que excepcionalmente aparecen en sujetos inmunocompetentes.

Los anexos oculares incluyen los párpados, la conjuntiva y el sistema lagrimal. Las complicaciones oculares que más frecuentemente afectan a estas estructuras son el Herpes zoster oftálmico, el sarcoma de Kaposi, el molusco contagioso y la microvasculopatía conjuntival; y ocurren hasta en un 25% de los pacientes infectados por el VIH y no tratados.²⁹

³⁰ Las manifestaciones orbitarias en el SIDA son poco frecuentes; no obstante, se han descrito casos de linfoma orbitario y de celulitis orbitaria por *Aspergillus sp.*, *Rhizopus arrhizus*, *T. gondii* y *P. jiroveci*.³¹

El segmento anterior propiamente dicho incluye la córnea, la cámara anterior y el iris. Más de la mitad de los pacientes con VIH presenta patología en este segmento.³² Aquellas con mayor importancia son la queratoconjuntivitis seca, las infecciones corneales (queratitis) y la inflamación de la cámara anterior (uveítis anteriores, iridociclitis). Los síntomas habituales incluyen irritación, dolor ocular, fotofobia y disminución de la agudeza visual.

Tabla 2: Manifestaciones oculares del segmento anterior y problemas refractivos en el VIH.

MANIFESTACIONES	LUGAR	ETIOLOGÍA	PATOLOGÍAS O AGENTES
Problemas refractivos			Miopía, presbicia, descompensación de forias latentes, ceguera nocturna
Segmento anterior y anexos	Órbita		Linfoma no-Hodkin , sarcoma de Kaposi, celulitis orbitaria
	Párpado	Infecciosa	Molusco contagioso, herpes zoster oftálmico, criptococosis palpebral
		Tumores	Sarcoma de Kaposi, linfomas, carcinoma de células escamosas
	Conjuntiva	No infecciosa	Microangiopatía conjuntival, s. de ojo seco, conjuntivitis por fármacos, s. de Reiter
		Conjuntivitis infecciosa	
		Tumores conjuntivales	Sarcoma de Kaposi, carcinoma de células escamosas
	Cornea- queratitis	Infecciosa	VZV, HS, microsporidium, S aureus, S. epidermidis, Pseudomona aeruginosa.
		No infecciosa	Queratoconjuntivitis seca
	Uveítis anteriores	Infecciosa	HS, VZV, sífilis, toxoplasmosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis, tuberculosis
		No infecciosa	Fármacos (rifabutina, cidofocir), metástasis de linfoma de Hodkin

VZV: virus de la Varicela zoster; HS: Herpes simple; s: síndrome; S: estafilococo; Tb: tuberculosis

Fuente: Chediak C. Ojo y VIH. 2012

2.1.2 Manifestaciones oculares en el segmento posterior

Las manifestaciones oftalmológicas en el segmento posterior (coroides, vítreo, retina, papila) aparecen en más de la mitad de los pacientes infectados por el VIH, siendo este el segmento ocular más frecuentemente afectado y suelen dejar como secuela la disminución irreversible de la visión o la ceguera. Estas pueden ser clasificadas bajo cuatro categorías: alteraciones vasculares, infecciones oportunistas, neoplasias y complicaciones neurooftalmológicas.³³

La microvasculopatía o retinopatía no-infecciosa asociada al VIH (en el presente trabajo ambos términos se usarán indistintamente), que puede aparecer en aproximadamente un 50% de los pacientes, es un cuadro clínico asintomático y transitorio, no afecta a la visión y no precisa tratamiento. Este desorden se trata de manera más extensa en capítulos posteriores.

Las oclusiones de grandes vasos, incluyendo las oclusiones de la vena central de la retina o de sus ramas y las oclusiones arteriales, son raras y pueden ocurrir en asociación a retinitis virales, neuropatía infiltrativa linfomatosa y como anormalidades aisladas.³⁴ Otras vasculitis en el VIH han sido asociadas al CMV.

Las infecciones oculares oportunistas tienen como causa diferentes patógenos y aunque algunas pueden afectar a pacientes inmunocompetentes, en el SIDA tienen una presentación clínica más agresiva, responden más lentamente al tratamiento y presentan un curso clínico más largo.³⁵ En general, son manifestaciones de enfermedad diseminada y pueden presentarse en forma de retinitis necrotizante o en forma de coroiditis uni- o multifocal. Las retinitis son más frecuentes que la coroiditis. Estas manifestaciones son motivo de estudio del presente trabajo por lo que se tratan de manera más extensa en capítulos separados. Sin embargo su tratamiento se menciona sin detalle por cuanto no es objetivo del estudio.

Las manifestaciones en el segmento posterior del linfoma no-Hodgkin incluyen retinitis necrotizante, coroiditis multifocal, vasculitis retiniana, vitritis, masas subretinianas, y uveítis.³⁶

Las complicaciones neurooftalmológicas que se observan con mayor frecuencia son la parálisis de los nervios motores craneales, el papiledema, los defectos campimétricos y la neuritis, con o sin atrofia óptica, y ocurren en menos del 6% de pacientes con VIH.³⁷ Suelen ser manifestaciones secundarias a enfermedades sistémicas infecciosas o neoplasias en el sistema nervioso central, entre las cuales destacan la toxoplasmosis, la encefalitis por CMV, la meningitis criptocócica, el linfoma, la sífilis y la leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Tabla 3: Manifestaciones oculares del segmento posterior en el VIH.

MANIFESTACIONES	LUGAR	PATOLOGIA
Alteraciones vasculares	Microvasculopatía	Retinopatía asociada al VIH
	Oclusiones arteriales o venosas	
Infecciones oportunistas	Retina	Retinitis por CMV y URI Retinitis por toxoplasma Retinitis y endoftalmitis endógenas Retinitis herpéticas (NREP, NRA) Uveítis sifilítica
	Coroides	Coroiditis criptocócica Coroiditis por Pneumocystis jiroveci Coroiditis tuberculosa Otras coroiditis: MAC, Histoplasma capsulatum, Cándida
Neurooftalmológicas		Papiledema, Parálisis de nervios craneales, alteraciones de la motilidad ocular, asociadas a patología de la corteza cerebral
Neoplasias		Linfoma intraocular

VIH: virus de la inmunodeficiencia adquirida; CMV: Citomegalovirus; NREP: necrosis retiniana externa progresiva; NRA: necrosis retiniana aguda; MAC: Micobacterium avium intracelular; URI: uveítis por reconstitución inmune

Fuente: Chediak C. Ojo y VIH. 2012

2.2 RELACION ENTRE LA PATOLOGÍA OCULAR Y EL GRADO DE INMUNODEFICIENCIA

Las alteraciones de las células T en la infección avanzada por el VIH son numerosas y abarcan defectos cuantitativos y cualitativos que afectan prácticamente a todos los elementos del sistema inmunitario, lo que indica que la integridad de dicho sistema depende en esencia de la función inductora/colaboradora de las células T CD4+ (LTCD4+).

Particularmente, dos componentes del sistema inmune son afectados debido a su dependencia con los LTCD4+: 1) Los linfocitos T CD8+ no son estimulados efectivamente durante la fase sintomática de la infección por VIH, haciendo a los pacientes con SIDA muy susceptibles a muchos virus, incluyendo el propio VIH. 2) La conmutación de clase de inmunoglobulina disminuye significativamente, el sistema inmunitario pierde su habilidad para mejorar la afinidad de sus anticuerpos (Ac) y se vuelve incapaz de generar linfocitos B que produzcan grupos de Ac como IgG e IgA. Todas esas complicaciones acaban en una susceptibilidad aumentada ante infecciones bacterianas, especialmente en áreas del cuerpo no accesibles al anticuerpo IgM.

Numerosos estudios clínicos en pacientes VIH+ han mostrado que existe una secuencia temporal en la presentación de las manifestaciones clínicas y las infecciones oportunistas (ya sean extra- o intraoculares) claramente relacionadas con el grado de compromiso inmunológico del paciente y el conteo de LTCD4+. ³⁸ En este sentido, las únicas patologías oftálmicas sin relación con el grado de inmunosupresión son: el herpes zóster oftálmico, la retinitis candidiásica, el linfoma intraocular y el sarcoma de Kaposi.

Con menos de 200 LTCD4+, aparecen o aumentan la frecuencia o la gravedad de la coroiditis por *P. jiroveci*, la neurorretinitis sifilítica y la necrosis retiniana aguda (NRA).

Las siguientes patologías se presentan con niveles de LTCD4+ ≤ 50-100/ml: la toxoplasmosis ocular, la microangiopatía retiniana y conjuntival, la retinitis por CMV, la coroiditis por *Micobacterium Avium* y otras coroiditis (*H. capsulatum*, *C. neoformans*), la necrosis retiniana externa progresiva (NREP), la queratitis por *Microsporidium* y el molluscum contagiosum palpebral.

Tabla 4: Contaje de LTCD4+ en pacientes que presentan patologías oculares comunes asociadas al VIH.

LTCD4+ (CEL/ML)	MANIFESTACIÓN
Sin punto de corte	Sarcoma de Kaposi, linfoma intraocular, herpes zoster oftálmico, retinitis candidiásica
< 200	Coroiditis por <i>P. jiroveci</i> , Leucoencefalopatía multifocal progresiva , Tb extrapulmonar, NRA
<100	Toxoplasmosis cerebral y ocular, criptococosis, histoplasmosis, retinitis por VZV, microsporidiosis, Tb miliar, queratoconjuntivitis seca, retinopatía asociada al VIH
< 50	Retinitis por CMV, micobacteriosis atípicas , NREP

Tb: tuberculosis; NRA: necrosis retiniana aguda; NREP: necrosis retiniana externa progresiva

Adaptado de: Hoffman, Rockstroh, and Kamps, traducido al español Dr. Gustavo Reyes-Terán et al, HIV Medicine 2005 y Emmet T. Cunningham. Ocular manifestations of HIV. T. N. England J. 1995

Sin embargo, desde la introducción de la TARMA los niveles de LTCD4+ con los cuales se manifiestan las diferentes patologías oculares se han modificado y no están bien establecidos, por lo que ha surgido el interrogante si la población reconstituida de linfocitos T CD4+ es realmente funcional y si los conteos de LTCD4+ actuales son mejores predictores del riesgo de desarrollar patología intraocular que los más bajos. ³⁹

2.3 INFECCIONES OCULARES OPORTUNISTAS DEL SEGMENTO POSTERIOR

2.3.1 RETINITIS

2.3.1.1 Retinitis por Citomegalovirus (CMV)

A pesar de que la retinopatía asociada al VIH es el hallazgo más común en pacientes con VIH, la retinitis por CMV es la infección oportunista más frecuente en pacientes con SIDA y continua siendo la causa más habitual de pérdida de la visión en la era TARMA.^{40 41}

En una revisión retrospectiva desde 1983-1992 que incluyó a 1163 personas diagnosticadas con SIDA, así como en múltiples estudios estadounidenses⁴² y europeos⁴³, se ha calculado que en la era pre-TARMA la retinitis por CMV afectaba aproximadamente al 37% de estos pacientes durante el curso de la enfermedad, con una tasa de deterioro visual (< 20/40) de 1 caso por persona-año y una tasa de ceguera legal (<20/200) de 0.50 casos por persona -año.⁴⁴

La introducción de la TARMA en 1996 modificó no solo la incidencia y la tasa de progresión de la retinitis, sino que también mejoró la sobrevida de los pacientes.^{45 46} Datos obtenidos del estudio LSOCA estiman que la incidencia esta retinitis en la era TARMA ha disminuido en un 80% y es actualmente menor a 5,6 casos por 100 personas- año.⁴⁷ También han decrecido la tasa de progresión (de 3.0 a 0.1 casos persona-año pre- y en la era TARMA respectivamente⁴⁸), la tasa de deterioro visual a 0.079 por ojo- año⁴⁹, los casos de ceguera legal a 0.034 por ojo- año⁵⁰, la tasa de desprendimientos retinianos (de 0.50 a 0.023 por ojo- año) y la mortalidad a 0.098 por persona-año.⁵¹ La mortalidad global de los pacientes con retinitis por CMV que experimentan reconstitución inmune mientras reciben TARMA se ha reducido en un 96%.⁵²

Sin embargo, nuevos casos y reincidencias de retinitis por CMV siguen apareciendo y esta continua siendo un factor de riesgo de mortalidad en pacientes con SIDA en la era TARMA. Aún cuando la TARMA promueve el restablecimiento de la respuesta inmune⁵³, no está claro si logra una restauración completa de las respuestas de las células T CD4+ y CD8+ específicas contra el CMV.⁵⁴

Aproximadamente un tercio de los pacientes recién diagnosticados de VIH se encuentran en una etapa avanzada de la enfermedad y progresarán a la fase SIDA en menos de un año, constituyendo una población en alto riesgo de desarrollar retinitis por CMV. Por otro lado, la mayoría de los casos nuevos de retinitis ocurren en individuos que son resistentes o intolerantes a la TARMA y no en individuos naive.⁵⁵ En este caso, ningún nivel de LTCD4+ resulta protector. Se ha reportado una tasa de recurrencia de 0.03 casos por persona-año, incluso en pacientes con LTCD4+ >100 células/ml. Las reactivaciones frecuentes del CMV no promueven la recuperación de la respuesta celular específica contra este.⁵⁶ Las hipótesis para esto incluyen un retraso selectivo en la repoblación de linfocitos T citotóxicos específicos contra el CMV y un déficit en la diversidad de las células T aún con contajes elevados de LTCD4+.⁵⁷

La retinitis por CMV es propia de estadios tardíos y avanzados de la enfermedad; existe una relación entre el estado inmunitario (linfocitos T CD4+ y CD8+) y su aparición.⁵⁸ Estudios en receptores de trasplantes y en pacientes con VIH demuestran que los receptores específicos para la respuesta antigénica citotóxica de los linfocitos T CD4+, mediada por los linfocitos T CD8+, son críticos para prevenir la replicación del CMV y la enfermedad; y que la alteración cuantitativa o cualitativa de los LTCD4+ es el déficit inmune clave que permite la replicación incontrolada de este agente. En relación con el contaje de LTCD4+: con cifras ≥ 250 /ml se han descrito casos de manera excepcional; el 16% de los

pacientes presenta en el momento del diagnóstico de la retinitis contajes de linfocitos T CD4+ entre 100-250 /ml; un 84% \leq 100 /ml y el 42% \leq 50 /ml.

Otros factores de riesgo son el antecedente de enfermedades oportunistas, la elevada carga viral (RNA del VIH >100,000 copias/ml) y la presencia de niveles séricos elevados de DNA de CMV.

El CMV penetra por vía oral, genital o sanguínea, o se reactiva y alcanza la retina por dos diferentes rutas: 1) Vía hematológica tras un período de viremia, vía fundamental que explica la distribución paravascular de la retinitis; 2) Vía neurógena, el CMV alcanza la retina al infectar subclínicamente el SNC y desde allí los nervios ópticos y la papila.

Aunque el CMV se disemina de manera hematológica, la retinitis es la manifestación más frecuente y en la mayoría de casos la única que ocurre. Aún así, en un 35% de casos co-existe evidencia clínica de afectación de otros territorios fundamentalmente esofagitis, colitis, hepatitis y/o encefalitis.

Es frecuente que previo al desarrollo de la retinitis aparezca en esa zona microangiopatía retiniana. La patogenia a nivel retiniano no está totalmente esclarecida, pero se propone que el depósito inicial de complejos inmunes circulantes a nivel de los capilares retinianos ocasionaría un infarto isquémico de las fibras nerviosas y una lesión endotelial vascular focal, lo que facilitaría el paso del CMV al tejido retiniano invadiendo directamente sus células.

El proceso puede ser asintomático o asociarse a miodesopsias o déficits visuales. Los síntomas dependen fundamentalmente de la localización de la retinitis.⁵⁹

Clínicamente la retinitis puede presentar un aspecto oftalmoscópicamente muy variable, dependiendo del grado de necrosis y hemorragias, así como de la extensión focal o difusa de la misma. El patrón de afección típico es el “patrón en llamarada”, en el que aparecen lesiones algodonosas de aspecto exudativo, blanquecinas, asociadas a hemorragias generalmente alrededor de un vaso, que dan a la lesión el característico aspecto de “pizza”, “revuelto de queso y tomate” (crumbled cheese and ketchup) o en “llamarada” (brushfire).

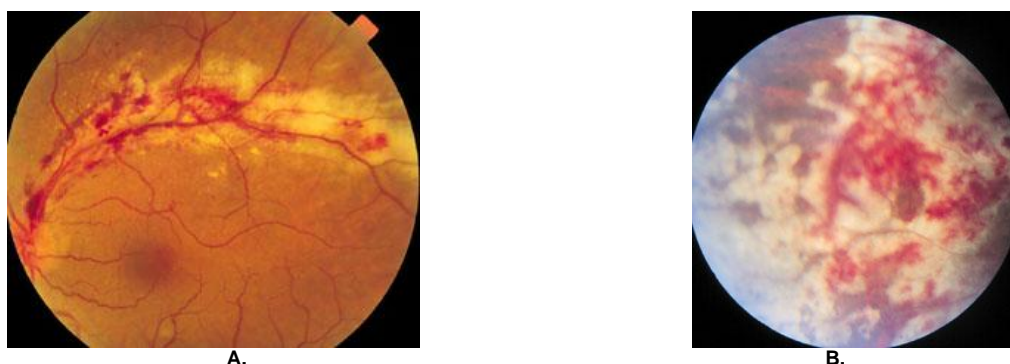


Figura 2: A) y B) Retinitis por Citomegalovirus típica: patrón "en llamarada".

Fuente: Manuel Díaz Llopis. El SIDA en Oftalmología. Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmología. 1996.

De forma característica, la lesión retiniana comienza en la periferia y sufre una progresión centrípetra, de manera que hasta los estadios finales no suele haber afectación macular. Habitualmente se asocia a una periflebitis en escarcha y no suele encontrarse vitritis. No se produce, por lo común, afección del segmento anterior, por lo que el paciente con retinitis por CMV presenta, de forma característica, un ojo blanco y no doloroso.

Entre los patrones atípicos destacan el patrón granular blanquecino sin hemorragias (en las formas periféricas, en general menos agresivas y que ocurren en individuos con un mejor estado inmunológico), el patrón atípico cicatricial (“creeping scars”, aquellas retinitis que escapan al tratamiento y presentan un aspecto “frío o quemado” de movilización pigmentaria con mínima y casi inexistente actividad edematosa en el borde) y el patrón hemorrágico.

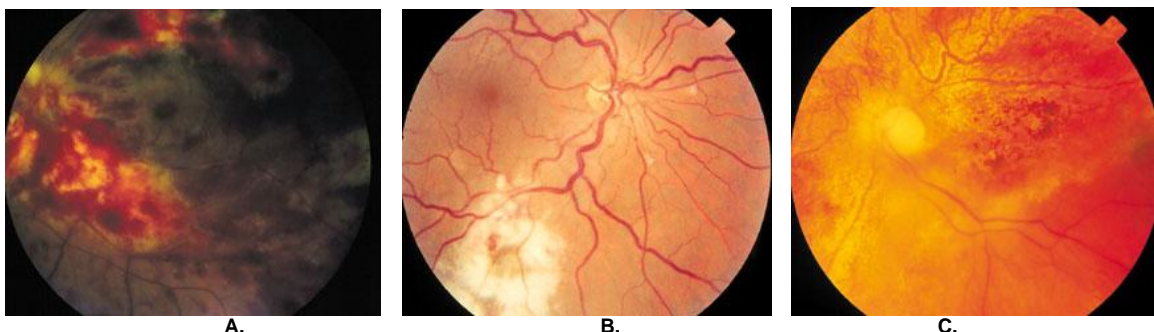


Figura 3: Retinitis por Citomegalovirus atípica: A) Patrón hemorrágico. B) Blanquecina sin hemorragias. C) "Creeping Scars".

Fuente: Manuel Díaz Llopis. El SIDA en Oftalmología. Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmología. 1996.

Los distintos tipos de retinitis pueden presentarse en un mismo paciente e incluso en un mismo ojo simultáneamente o en diferentes momentos evolutivos de la enfermedad. La retinitis suele ser unilateral en el momento de su presentación, pero la tendencia a la bilateralización varía entre 23-63% de los casos no tratados.

El diagnóstico se basa en parámetros clínicos (contaje de CD4+), hallazgos biomicroscópicos en el polo anterior, el aspecto de las lesiones coriorretinianas en el segmento posterior y la buena respuesta al tratamiento. Si no se obtiene una respuesta terapéutica adecuada se puede extraer fluidos intraoculares, ya sea del humor acuoso (por punción) o vítreo (vitrectomía) y realizar métodos de PCR. Sólo en casos excepcionales se requiere de biopsia intraocular. Aún cuando la presencia de anticuerpos séricos contra el CMV no es útil en el diagnóstico⁶⁰, la ausencia de éstos disminuye significativamente la posibilidad de esta patología.

La retinitis en los pacientes con SIDA sin tratamiento progresa en el 100% de los casos lentamente. Entre las complicaciones se encuentran la necrosis retiniana del área macular con pérdida irreversible de la visión central, papilitis, desprendimiento de retina, hemorragias vítreas, entre otras.

El tratamiento depende de muchos factores incluyendo la localización de la lesión y la exposición previa del paciente a la TARMA y consta de una fase de inducción y una de mantenimiento. Habitualmente se requiere de una combinación entre terapia sistémica (valganaciclovir, ganciclovir, foscarnet o cidofovir) e intravítrea (inyecciones intravítreas de ganciclovir, foscarnet o cidofovir; implante oftálmico).⁶¹ Adicionalmente un estudio demostró que el retraso en el inicio de la TARMA disminuye la incidencia de URI.⁶² Los pacientes que reciben el tratamiento anti-CMV deben ser monitorizados con fondos de ojo seriados mensualmente hasta que se evidencie mejoría inmunológica, tras lo cual puede hacerse el seguimiento cada tres meses.

Tabla 5: Algoritmo de tratamiento para la retinitis por CMV.

ZONA	CON TARMA	NAIVE
1	Implante oftálmico de ganciclovir+ valganaciclovir	Implante oftálmico de ganciclovir+ valganaciclovir
2 y 3	valganaciclovir± implante oftálmico de ganciclovir	Valganciclovir

*Zona 1: 3000 µm alrededor del centro fovea o 1500 µm alrededor del nervio óptico

†Zona 2: desde zona 1 al Ecuador del ojo.

‡Zona 3: desde zona 1 a la ora serrata.

Tabla 5. Adaptado de: Patricia Pakh. Ocular Complications in HIV-Infected Patients. CCO 2011. Disponible en: http://www.clinicaloptions.com/inPractice/HIV/Management%20of%20Specific%20Disease%20States/ch39_pt2_Ophthalmologic.aspx

El screening regular para la prevención de la retinitis por CMV se ha recomendado en el pasado en pacientes con contajes de LTCD4+< 50 células/ml, usualmente a intervalos de 3 meses, pero esta medida no sido validada en países desarrollados.⁶³ La experiencia de tres años del programa de atención primaria de VIH/SIDA en Myanmar, que brinda pautas sobre el screening y tratamiento de esta entidad en entornos de bajos recursos, recomienda el tamizaje sistemático de todos los pacientes con alto riesgo de retinitis por CMV (LTCD4+<100 células/ml, síntomas oculares o extraoculares consistentes con infección por CMV, síntomas de meningitis, herpes zoster o tuberculosis diseminada) a través de la oftalmoscopia indirecta. En este estudio los pacientes que presentaron infiltrados algodonosos durante su primer screening fueron reexaminados cada 3 semanas hasta su reso-

lución, mientras que aquellos con un fondo de ojo normal fueron reexaminados cada 3 meses mientras los linfocitos T CD4+ se mantuvieron <100 células/ml.^{64 65}

2.3.1.2 Toxoplasmosis ocular

La incidencia de toxoplasmosis extracerebral resulta más difícil de determinar que la que afecta al SNC y la mayoría de datos provienen de estudios franceses previos a la introducción de la TARMA. Un estudio francés que incluyó 1699 pacientes con VIH estimó una incidencia de toxoplasmosis extracerebral de 1.53 casos por 100 personas por año.⁶⁶ De los pacientes con toxoplasmosis extracerebral ocurrió afección ocular en un 50%, afección pulmonar en un 26% y compromiso de dos o más órganos extracerebrales en un 11.5% de los casos. Según otros estudios la retinitis por toxoplasma se presenta en el 1% de los casos de SIDA en E.E.U.U., 3-4% en España y Francia y en más del 8% en Brasil.⁶⁷ Suele aparecer con niveles inferiores a 200 LTCD4+/ml.⁶⁸

Existen tres hipótesis para el desarrollo de toxoplasmosis ocular:⁶⁹ 1) Diseminación desde un foco infeccioso no ocular por vía hematógica y/o neural, hipótesis que puede explicar la mayoría de los casos; 2) Infección adquirida de “novo”, explica un 10% de los casos; 3) Reactivación de una infección congénita o adquirida en la primera infancia por el contacto directo o indirecto con el agente causal, hipótesis que explica un 4% de los casos de retinitis en pacientes VIH+ y la mayor parte de los casos en pacientes inmunocompetentes.

Los pacientes con corioretinitis por toxoplasma usualmente presentan dolor ocular, ojo rojo, visión borrosa, fotofobia y disminución de la agudeza visual. Estos síntomas no permiten distinguir esta entidad de otras infecciones oculares en pacientes con VIH.⁷⁰ Celulitis orbitaria, proptosis y quemosis ocurren en casos más fulminantes.⁷¹

En los pacientes inmunocompetentes el fondo de ojo muestra una retinitis unilateral y monofocal con cicatrices y/o lesiones satélites pigmentadas de reactivaciones previas, con tendencia espontánea hacia la resolución.

En los pacientes con SIDA se encuentran múltiples particularidades:^{72 73} se presenta como una retinitis necrotizante no granular sin hemorragias, con uno o varios focos blanquecinos o blanco-amarillentos en general más grandes y difusos, bilaterales y multifocales.⁷⁴ ⁷⁵ Además es excepcional la asociación de escaras pigmentadas o lesiones satélites y la vitritis asociada, aunque constante, es en general mucho más leve, sin llegar a presentar el típico aspecto de “faro en la neblina”. El grado de inflamación intraocular es inversamente proporcional al deterioro inmunológico. La lesión al cicatrizar de manera homogénea se transforma en una lesión más amarillenta y de límites mejor definidos, desapareciendo su componente edematoso y la turbidez vítrea acompañante.

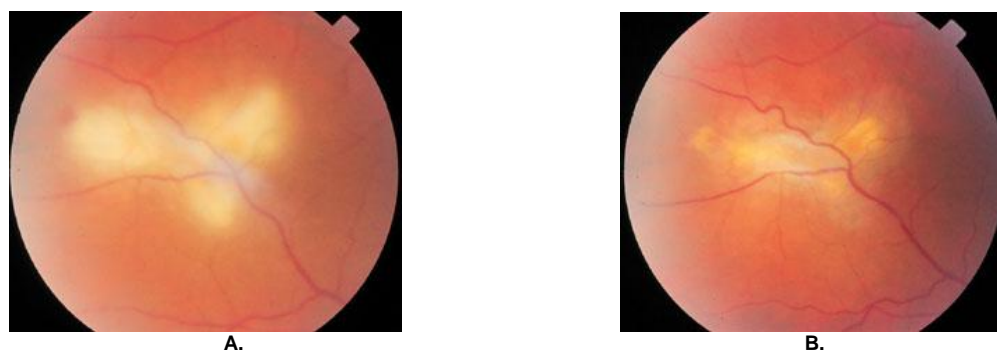


Figura 4: Toxoplasmosis retiniana: A) Antes. B) Después del tratamiento.

Fuente: Manuel Díaz Llopis. El SIDA en Oftalmología. Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmología. 1996.

Otro hecho peculiar es la frecuente asociación de la toxoplasmosis ocular con la toxoplasmosis cerebral, que se presenta en un 30-80% de los casos ^{76 77}, hecho jamás observado en pacientes inmunocompetentes.⁷⁸ En adición, en pacientes con SIDA la serología intraocular tiene menor valor diagnóstico, la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) mayor valor diagnóstico y no existe tendencia a la cicatrización espontánea, progresando si no se administra tratamiento específico.

El diagnóstico de la toxoplasmosis ocular es fundamentalmente clínico, basado en el aspecto típico oftalmoscópico de las lesiones y en la favorable respuesta al tratamiento.⁷⁹ El aislamiento de toxoplasma del fluido o tejido infectado, como del humor acuoso o del fluido subretineal, a través de la inoculación en ratones o el cultivo, es raramente posible. La confirmación de taquizoítos teñidos con Wright Giemsa, inmunoperoxida o PAS es la prueba definitiva de lesión activa.⁸⁰ Dependiendo de la región geográfica, gran parte de la población general presenta serología positiva sin clínica ocular o cerebral de infección por toxoplasma.⁸¹ Por lo tanto, la serología no es de manera aislada indicativa de infección ocular. Sin embargo, la ausencia de los anticuerpos IgG. antitoxoplasma hace menos probable el diagnóstico. El índice de Goldmann – Witmer - Desmonts, niveles de anticuerpos en vítreo o humor acuso respecto a los niveles de anticuerpos en sangre, puede ayudar al diagnóstico pero el porcentaje de positividad es muy inferior al de los pacientes inmunocompetentes. Su valor diagnóstico se incrementa notablemente cuando se combina con técnicas de PCR, las cuales tienen una especificidad cercana al 100%. En casos excepcionales el diagnóstico será histológico, procedente de secciones de retina obtenidas por biopsia o tras enucleación sobre las que pueden aplicarse las técnicas de PCR.

El tratamiento de primera línea consiste en pirimetamina asociada a sulfadiacina y ácido folínico por 6 semanas, tras lo cual resulta seguro reducir las dosis para el tratamiento de mantenimiento, el cual suele requerirse por tiempo indefinido. La clindamicina puede ser utilizada como cuarto agente o como alternativa en pacientes alérgicos a las sulfas.⁸² Las guías del CDC/NIH/HIVMA sugieren que si se mantiene la mejoría inmunológica por seis meses la profilaxis secundaria, que habitualmente se realiza con trimetoprim-sulfametoxazol, puede ser discontinuada.⁸³ No suele ser necesario asociar corticoides al tratamiento en pacientes inmunocomprometidos.

A pesar de que las lesiones de la corioretinitis por toxoplasma tienden a resolverse más lentamente con el tratamiento que las lesiones por CMV, su pronóstico es mejor.⁸⁴

2.3.1.3 Retinitis necrotizantes herpéticas

En la era pre-TARMA la infección ocular por el virus de la Varicela zoster (VZV) era la segunda causa⁸⁵ más frecuente de retinopatía y su manifestación más común constituía una retinitis necrotizante severa con posible extensión a la cabeza del nervio óptico.⁸⁶ En la era TARMA la incidencia es de 5-15%.⁸⁷ Estos episodios son más leves y las manifestaciones oculares varían desde iritis, queratitis, defectos corneales y glaucoma hasta necrosis retiniana y neuritis retrobulbar.⁸⁸

La infección ocular por el VZV puede ser un marcador clínico temprano de seropositividad de VIH y no necesariamente un signo de enfermedad avanzada.⁸⁹ Tal parece que con la progresión de la disfunción inmunológica, las características clínicas de la infección varían desde un patrón de necrosis retiniana aguda a la retinitis hiperaguda fulminante vista en pacientes con SIDA. Además la incidencia de la infección por VZV aumenta con la disminución del conteo de linfocitos T CD4+. ⁹⁰ En un estudio en Amsterdam la incidencia de la infección por VZV fue de 31.2 por 1000 personas -año con conteos de LTCD4+ ≥ 500 células/ml y de 97.5 por 1000 personas-año con conteos de LTCD4+ < 200 /ml.⁹¹

2.3.1.3.1 Necrosis retiniana externa progresiva (NREP)

Es una retinitis fulminante que se produce en pacientes con recuentos de LTCD4+ < 50 /ml.⁹² En la era TARMA se presenta con una incidencia $< 1\%$. El agente etiológico es el virus de la Varicela Zóster, por lo que es habitual (67%) el antecedente de zoster cutáneo; menos frecuentemente existe enfermedad cutánea concurrente.⁹³

El síntoma de presentación más frecuente es la pérdida de la visión central. Algunos pacientes refieren miodesopsias o pérdida de visión periférica. El ojo contralateral puede afectarse simultáneamente, pero suele permanecer asintomático en el momento del diagnóstico. La agudeza visual media al comienzo de la enfermedad es de 7/10 y se deteriora hasta movimiento de manos o menos en un plazo de días o semanas a pesar del tratamiento antivírico.⁹⁴

La NREP se presenta como lesiones retinianas profundas, multifocales, bilaterales en más del 70% de los casos, de color blanco-amarillento, no granulares, no hemorrágicas, normalmente localizadas en el polo posterior, aunque pueden aparecer en la periferia retiniana y posteriormente extenderse a la mácula. En un plazo de días estas lesiones crecen y se hacen rápidamente confluentes. La retina adquiere un aspecto edematoso y necrótico, afectando a áreas extensas y al espesor total de la retina. El importante edema centrado alrededor de la mácula puede dar el aspecto oftalmoscópico de “mancha rojo cereza”.⁹⁵ De forma característica las lesiones no se asocian a uveítis, vasculitis ni vitritis.⁹⁶ Puede haber una papilitis no hemorrágica que suele progresar hacia la atrofia óptica y desprendimiento de retina.⁹⁷ Cuando existe una buena respuesta al tratamiento, se desarrolla una cicatrización en forma de placa densa y blanquecina con apariencia de “barro agrietado”.



Figura 5 : Necrosis retinana externa progresiva: A) Lesión inicial a nivel macular. B) Aspecto de "mancha rojo cereza". C) Un fino borde de retina atrófica alrededor de los vasos señala el respeto del árbol vascular.

Fuente: Manuel Díaz Llopis. El SIDA en Oftalmología. Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmología. 1996.

El diagnóstico es oftalmoscópico. El tratamiento consiste en la administración intravenosa de aciclovir asociado a ganciclovir o foscarnet hasta la resolución completa de la enfermedad.^{98 99 100} Han sido reportados casos exitosos de tratamiento intravítreo con ganciclovir,¹⁰¹ foscarnet o con implantes oftálmicos de ganaciclovir.¹⁰² El tratamiento debe continuarse hasta que exista evidencia de disminución en la opacificación retiniana y no haya progresión de las lesiones existentes o desarrollo de nuevos focos. Es necesario un tratamiento antivírico de mantenimiento de forma indefinida dada la posibilidad de recurrencia.

Dada la devastadora naturaleza de la NREP el pronóstico es nefasto en la mayoría de casos. La rápida y extensa progresión de la NREP lleva al desprendimiento de retina, a la neuropatía óptica o a la afectación del ojo contralateral a pesar del tratamiento antivírico.

2.3.1.3.2 Necrosis retiniana aguda (NRA)

El virus de la Varicela zóster es el principal agente etiológico de la NRA, aunque también han sido implicados el resto de los virus de la familia herpética. La NRA puede presentarse tanto en pacientes con SIDA como en otras inmunodepresiones y en sujetos inmunológicamente normales. Suele aparecer en pacientes con contajes de LTCD4+ < 200/ml.

La forma común de presentación es de inicio agudo con un moderado dolor ocular o periorbitario, usualmente acompañado de ojo rojo y visión borrosa pero conservada. Más raramente los pacientes refieren una disminución del campo visual periférico.

La uveítis evoluciona en tres fases^{103 104}: la primera fase (1.^a y 2.^a semana) consiste en la aparición de uveítis anterior y de placas de necrosis retiniana; en la segunda fase (3.^a y 4.^a semana) hay progresión de la vitritis y extensión circunferencial de las lesiones retinianas con importante disminución de la visión por instauración de la neuritis óptica asocia-

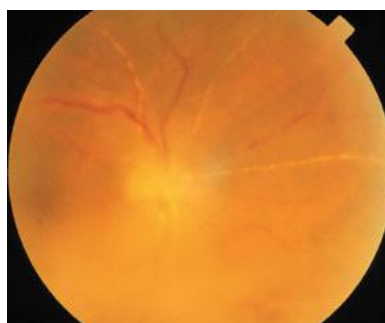
da; en la tercera fase (2.º y 3.º mes) se desarrolla, casi de manera constante, desprendimiento de retina.

En la uveítis anterior aguda de la primera fase lo más típico es la existencia de una inyección conjuntival limbar periquerática con reacción celular en cámara anterior moderada y precipitados queráticos finos o granulomatosos.

La afección del segmento posterior tiene como triada diagnóstica la presencia de necrosis retiniana, vasculitis retiniana y vitritis. Las manifestaciones clínicas que se deben encontrar para su diagnóstico fueron establecidas por la Sociedad Americana de Uveítis en 1994¹⁰⁵ y son: áreas extensas de retinitis necrotizante (focos de necrosis retiniana con aspecto homogéneo y blanquecino o blanco-amarillento, no hemorrágicos) confluentes, localizadas en la periferia retiniana con diseminación circunferencial, panuveítis (ojo rojo y doloroso con iridociclitis y vitritis) de inicio agudo, arteritis retinianas oclusivas con vitritis asociadas y evolución en pocas semanas al desprendimiento de retina y atrofia óptica. Otras manifestaciones que apoyan el diagnóstico, pero no son imprescindibles para el mismo son: papilitis/neuritis retrobulbar y escleritis. Ocurre bilateralización en un 36-60% de los casos.



A.



B.

Figura 6: Necrosis retiniana aguda: A) Focos de retinitis necrotizante con tendencia a ir confluyendo a lo largo de la retina periférica. B) Vasculitis arterial oclusiva con afectación de grandes vasos.

Fuente: Manuel Díaz Llopis. El SIDA en Oftalmología. Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmología. 1996.

El diagnóstico del síndrome de NRA se basa exclusivamente en la apariencia clínica de las lesiones y el curso evolutivo. No es necesario para establecer el diagnóstico el aislamiento o identificación del virus (biopsia, cultivo, PCR, test de Witmer, etc).¹⁰⁶¹⁰⁷ Los niveles serológicos del virus en sangre carecen de valor. Una vitrectomía diagnóstica con biopsia retiniana está justificada en casos severos de evolución atípica y mala respuesta terapéutica para descartar otras infecciones. La confirmación diagnóstica será establecida en el estudio de microscopía electrónica, con el hallazgo de las típicas inclusiones virales y/o las técnicas de PCR sobre la propia biopsia.

La necrosis retiniana aguda puede provocar desprendimiento de retina (75% de los casos) así como también atrofia óptica, cataratas, neovascularización del iris y ptisis bulbi.

Las particularidades diferenciales del síndrome en los pacientes con SIDA, respecto al existente en pacientes inmunocompetentes son: la existencia de una queratitis estromal o úlcera dendrítica herpética simultánea¹⁰⁸, el antecedente de herpes zóster oftálmico o dermatitis por herpes simple¹⁰⁹ y la posible coexistencia de una afectación neurológica en más de un tercio de pacientes.¹¹⁰

No está bien establecida cuál es la mejor pauta antivírica para el tratamiento de la NRA (aciclovir, foscarnet, ganciclovir) y el resultado es altamente insatisfactorio. Actualmente se recomienda de entrada usar al menos dos antivíricos vía intravenosa e intravítrea para evitar la resistencia al aciclovir, frecuente en pacientes con SIDA y por la posibilidad de que la NRA se deba a coinfecciones virales (CMV+ zóster/ herpes simple + zóster, etc.). Por otra parte, el tratamiento disminuye, pero no elimina, el riesgo de bilateralización, por lo se aconseja continuar con dosis de mantenimiento de aciclovir oral de por vida para evitar la afectación contralateral o neurológica.

2.3.2 COROIDITIS

Las lesiones coroideas uni o multifocales de causa infecciosa son causadas por agentes etiológicos poco comunes y pueden ser bacterias intracelulares (*Mycobacterium avium*), hongos (*Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Cándida sp.*, *Aspergillus fumigatus*) y protozoos (*Pneumocystis jiroveci*). Estas coroiditis suelen ser secundarias a la diseminación hematógica de enfermedades sistémicas oportunistas y tienen un mal pronóstico vital en la mayor parte de los casos. Su naturaleza multifocal y la localización coroidea pueden ser explicadas por el hecho de que la circulación coroidea es una de las áreas con mayor flujo sanguíneo en el cuerpo con un patrón de llenado lobular.¹¹¹ La incidencia global de éstas es mucho menor que la del resto de manifestaciones oculares en el segmento posterior, afectando a menos del 1% de los pacientes VIH+.

2.3.2.1 Coroiditis y panofalmitis tuberculosa (TB)

La incidencia de la tuberculosis (TB) ocular es controversial, debido a la dificultad en la obtención de muestras para microbiología y a la inexactitud en sus criterios diagnósticos.¹¹² Varios estudios en pacientes con TB en el periodo previo a la aparición del VIH reportaron una incidencia de TB ocular de 1-2 %.^{113 114} La incidencia de la TB extrapulmonar y por lo tanto de TB ocular, ha aumentado en la era de la epidemia del VIH.¹¹⁵

Estudios realizados en la era del VIH han encontrado los siguientes hallazgos: 1. De 100 pacientes españoles con cultivo positivo para TB que fueron sometidos a una evaluación oftalmoscópica sistemática, el 18% presentó TB ocular. De estos pacientes, el 60% estaba coinfectado con VIH y más de la mitad no manifestaba ningún síntoma ocular.¹¹⁶; 2. De 109 pacientes febriles con TB y VIH en Malawi, la oftalmoscopia indirecta reveló granulo-

mas coroides en un 2.8%.¹¹⁷ Estos hallazgos sugieren que se debe realizar un examen ocular de manera rutinaria en pacientes con sospecha o diagnóstico de TB extraocular.

A diferencia de la infección por micobacterias atípicas, que acontece en estadios de SIDA, la TB se presenta en estadios precoces, siendo con frecuencia la primera manifestación clínica de la enfermedad en un paciente hasta ese momento asintomático. Sin embargo, en pacientes infectados con VIH, el modo de presentación de la tuberculosis activa está influenciado por el grado de inmunodeficiencia.¹¹⁸ Con contajes de LTCD4⁺>350 células/ml, la TB se presenta de manera similar a las personas VIH-, siendo lo más frecuente una enfermedad limitada a los pulmones. Sin embargo la presentación extrapulmonar es más frecuente en pacientes VIH+ independiente del contaje de LTCD4+. Con mayores grados de inmunodeficiencia la TB extrapulmonar, con o sin afección pulmonar, se torna más frecuente y es encontrada en la mayoría de pacientes con contajes de LTCD4⁺ <200 células/ml.

Los factores de riesgo para contraer TB, en los pacientes con o sin VIH, pueden ser propios del huésped (alteración de la inmunidad: abuso de sustancias, malnutrición, otras enfermedades sistémicas, tratamiento inmunosupresivo; pertenecer al grupo etario de jóvenes adultos; sexo masculino) o del medio ambiente (contacto doméstico con persona TB-BK+, habitar en áreas endémicas, hacinamiento, trabajar o residir en hospitales, correccionales o albergues, bajo nivel socioeconómico, falta de acceso a servicios de salud).

La TB ocular generalmente ocurre por diseminación hematógica desde un foco primario (sistémico, pulmonar, o más frecuentemente extrapulmonar o miliar) pero también se ha descrito como infección primaria.

Esta entidad puede afectar a cualquier parte del ojo (estructuras intra- o extraoculares).¹¹⁹ La manifestación intraocular más frecuente de la TB es el compromiso del tracto uveal,¹²⁰ que se puede presentar en forma de tuberculomas coroideos, uveítis anterior o panoftalmitis. El compromiso de la retina ocurre generalmente de manera secundaria a la diseminación de las lesiones coroideas.

La coroiditis TB es casi siempre múltiple y puede ser uni o bilateral. Suele presentarse en pacientes con diagnóstico de TB en otros territorios,¹²¹ pero también ha sido reportada como sitio único de infección¹²² o como manifestación inicial de infección sistémica.¹²³

En el fondo de ojo se pueden observar tres patrones diferentes¹²⁴: tubérculos miliares (1-60), un tubérculo solitario, o tuberculomas de mayor tamaño que pueden llevar al desprendimiento de retina. En general los tubérculos aparecen como nódulos elevados blanco-amarillentos, de tamaño y número muy variable, enterrados en el espesor retiniano, más frecuentemente en el polo posterior y pueden asociarse a hemorragias.¹²⁵ La presencia de nódulos grandes con un pequeño desprendimiento seroso localizado sobre la lesión es particular y exclusiva de la población VIH+. Nunca se asocian a signos de inflamación intraocular (tyndall, ojo rojo, etc.) ni suelen afectar la agudeza o el campo visual, siendo en general un hallazgo oftalmoscópico en pacientes asintomáticos remitidos para el estudio de fiebre de origen desconocido. Tras el tratamiento las pequeñas lesiones pueden desaparecer sin dejar secuelas, siendo más frecuente que dejen zonas focales de atrofia, movilización de pigmento y despigmentación retiniana. En algunos casos, los tuberculomas de mayor tamaño pueden permanecer con idéntico aspecto al inicial.

La TB que afecta exclusivamente la retina es infrecuente. En la mayoría de casos ésta ocurre por extensión secundaria desde la coroides. Se presume que una forma de vasculitis retiniana puede ocurrir en asociación con la TB sistémica (enfermedad de Eales).



A.



B.

Figura 7: Coroiditis tuberculosa: A) Tuberculoma asociado a un desprendimiento seroso. B) Coroiditis miliar.

Fuente: Manuel Díaz Llopis. El SIDA en Oftalmología. Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmología. 1996.

El diagnóstico de coroiditis tuberculosa se basa en la evidencia clínica de TB extraocular. También se infiere tras la exclusión de otras etiologías mediante exámenes serológicos.¹²⁶

En la práctica una reacción cutánea negativa (PPD) y una radiografía pulmonar normal no excluyen el diagnóstico de coroiditis TB. El diagnóstico definitivo requiere de la identificación de la micobacteria en los tejidos o fluidos oculares y/o extraoculares. La biopsia coriorretiniana es una posibilidad más teórica que utilizada, dado el buen pronóstico visual de esta entidad y debido a la elevada morbilidad de tal procedimiento.¹²⁷ Un método diagnóstico menos invasivo es la aspiración de la cámara anterior seguida del examen microscópico, cultivo o PCR del fluido.^{128 129} Adicionalmente el PCR realizado en múltiples tejidos oculares incluyendo el fluido subretineal, la conjuntiva, el humor acuoso y vítreo ha servido para establecer el diagnóstico de TB ocular.^{130 131 132}

El tratamiento de la TB ocular recomendado por el CDC consiste en la terapia antituberculosa estándar usada para la TB pulmonar durante 6 a 9 meses (2 meses la primera fase y 4-7 meses la segunda fase)¹³³ y se consideran agentes de primera línea una combinación de isoniacida, rifamicina o rifobutina, etambutol y piracinamida para la primera fase e isoniacida y rifamicina o rifobutina para la segunda fase. En pacientes naive los estudios CAPRISA y CAMELIA y el Departamento de Salud y Servicios Humanos recomiendan el

inicio integrado de la terapia antifúngica con la TARMA y no el tratamiento secuencial, mientras que en pacientes expuestos a la TARMA el tratamiento antituberculoso debe iniciarse tan pronto sea posible.¹³⁴ Si la TB ocular compromete la retina se pueden añadir corticoides y se puede realizar fotocoagulación de la retina si se desarrolla neovascularización.^{135 136}

La respuesta al tratamiento se monitoriza a través del examen físico y la resolución de la TB en sitios extraoculares. Un estudio demostró la utilidad de la angiografía con indocianina verde para identificar lesiones coroidales subclínicas y recomendó su uso para monitorizar el tratamiento.¹³⁷

2.3.2.2 Coroiditis por *Pneumocystis Jiroveci* (P. Jiroveci)

En la era pre-TARMA la incidencia de la infección por P. jiroveci en pacientes VIH+ aumentaba conforme disminuía el conteo de LTCD4+,^{138 139} con una incidencia de neumonía de 0,5% con conteos de LTCD4+ entre 201-350 células/ml y de 8% con conteos ≤ 200 células/ml.^{140 141} La coroiditis por P. jiroveci, por otro lado, ocurría en pacientes que recibían pentamidina inhalada como profilaxis contra la neumonía por el mismo agente¹⁴² y constituía un marcador de enfermedad diseminada que se presentaba como complicación tardía del VIH-SIDA en pacientes con conteos de LTCD4+ < 50 células/ml.¹⁴⁴

Numerosos estudios ilustran los cambios en la incidencia de la neumonía y la coroiditis por P. Jiroveci tras el advenimiento de la TARMA y el uso de profilaxis contra este organismo.¹⁴⁵ Un estudio retrospectivo de pacientes admitidos a la unidad de cuidados intensivos pulmonares demostró una disminución de la neumonía entre la era pre y pos-TARMA de 74 versus 9 casos.¹⁴⁶ La incidencia real de la coroiditis es difícil de determinar, ya que en la mayoría de los casos es asintomática, sin embargo se cree que ésta es la causa

más frecuente de afectación coroidea en pacientes con SIDA en E.E.U.U., en contraposición a España donde es más frecuente la coroidopatía de causa tuberculosa.

La coroiditis por *P. jiroveci* es un marcador de enfermedad diseminada y suele cursar de manera asintomática, pero puede afectar la visión central si involucra la fóvea. Esta afecta fundamentalmente al polo posterior y es bilateral en un 76% de los casos. Se observan lesiones amarillentas, redondeadas, profundas y planas, de bordes mal definidos, que pueden confluir y que, de forma característica, no se acompañan ni de vitritis ni de afectación del polo anterior.¹⁴⁷ Sin tratamiento los infiltrados multifocales pueden coalescer y provocar necrosis coroidea, mientras que en los casos tratados la resolución de las lesiones ocurre en un periodo de 6 semanas a 4 meses.

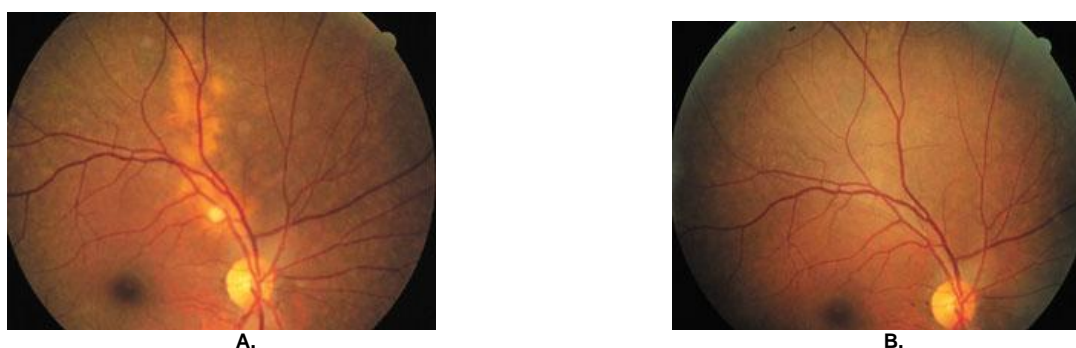


Figura 8: Coroiditis por *P. jiroveci*: A) Antes del tratamiento. B) Después del tratamiento.

Fuente: Manuel Díaz Llopis. El SIDA en Oftalmología. Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmología. 1996

El diagnóstico se basa en la coexistencia o el antecedente de neumonía por *P. jiroveci* y en el aspecto característico de las lesiones en el fondo de ojo. La coroidopatía por *Pneumocystis jiroveci* requiere tratamiento sistémico con trimetoprim- sulfametoxazol por vía intravenosa o pentamidina intravenosa por 3 semanas.¹⁴⁸

2.3.2.3 Coroiditis por *Cryptococcus Neoformans* (*C. Neoformans*)

La incidencia de la meningoencefalitis por criptococo ha disminuido en la era TARMA. Sin embargo la criptococosis sigue siendo una causa importante de mortalidad en los países

en vías de desarrollo.¹⁴⁹ Globalmente se estima que ocurren aproximadamente 957900 casos de meningoencefalitis cada año, provocando más de 600000 muertes.¹⁵⁰ El 25% de los pacientes con meningitis por criptococo presenta manifestaciones neurooftalmológicas asociadas¹⁵¹ y algo más del 5% presenta afectación intraocular.¹⁵² La criptococosis se observa predominantemente en pacientes con contajes de LTCD4+ <100/ml.^{153 154}

En los pacientes con SIDA, dado el tropismo del hongo por el sistema nervioso central (SNC), la afectación ocular aislada es muy rara y aparece siempre en pacientes con afectación meníngea.¹⁵⁵ El criptococo puede alcanzar la coroides a través de las vainas del nervio óptico y del espacio subaracnoideo o por diseminación hematógena desde otros órganos. La extensión desde el globo ocular hacia el SNC, aunque excepcional, también ha sido descrita.

La afectación ocular generalmente ocurre en el curso de una meningitis criptocócica. Normalmente cursa de manera asintomática o con discreta pérdida visual, siendo un hallazgo oftalmoscópico ocasional en el estudio del paciente VIH+ con cefalea y fiebre. La pérdida visual es importante en los casos de meningitis criptocócica con neuritis por infiltración directa del criptococo al nervio óptico.

Oftalmoscópicamente la coroiditis por criptococo es multifocal y bilateral y se presenta como lesiones blanco-amarillentas de tamaño variable, localizadas alrededor de la papila o en el polo posterior. Suele acompañarse de edema de papila con hemorragias en llama, vitritis y papilitis y no se asocia a desprendimientos serosos sobre la lesión.¹⁵⁶

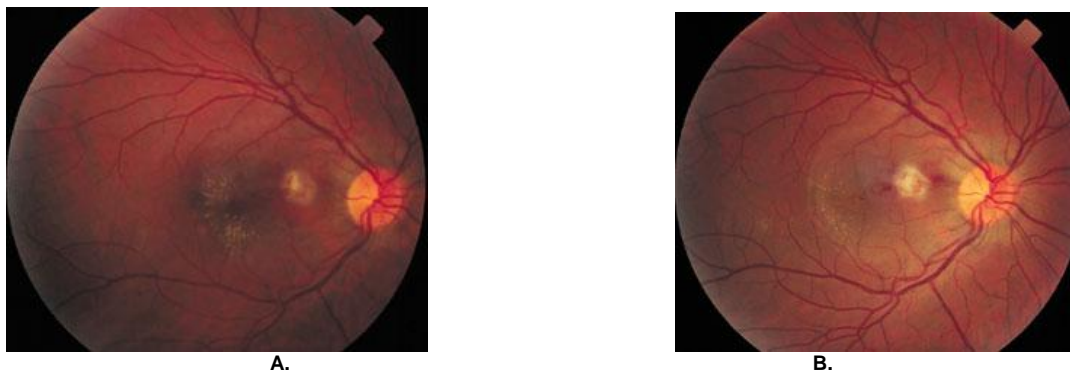


Figura 9: Coroiditis por *C. neoformans*: A) Estrella macular. B) Desaparición de la exudación lipídica.

Fuente: Manuel Díaz Llopis. El SIDA en Oftalmología. Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmología. 1996

Las lesiones se pueden extender hasta la retina y el humor vítreo y causar endoftalmitis. También pueden aparecer manifestaciones neurooftalmológicas como atrofia óptica, parálisis de nervios craneales, neuropatía óptica, ceguera cortical o defecto pupilar aferente.

Adicionalmente han sido descritas lesiones y granulomas criptocócicos en párpados, iris y cámara anterior, limbo esclerocorneal y conjuntiva, coexistiendo o no con meningitis, criptocosis sistémica diseminada o coroiditis multifocal.^{157 158 159}

El diagnóstico de presunción se basa fundamentalmente en la clínica ocular y neurológica. El diagnóstico definitivo de meningoencefalitis por criptococo se efectúa a través del cultivo del organismo en el líquido cefalorraquídeo (LCR). La punción lumbar con la medición de la presión de apertura (que es elevada) y la tinción con tinta china (positiva en el 75% de los pacientes con clínica meníngea) sugieren habitualmente el diagnóstico. El LCR muestra una celularidad de <50 células/ml, con predominio de mononucleares, los niveles de proteínas son ligeramente anormales y los niveles de glucosa pueden estar ligeramente disminuidos. Sin embargo entre el 25-30% de pacientes VIH+ con meningoencefalitis tiene perfiles normales en el examen inicial del LCR.¹⁶⁰ Una serología positiva en LCR o en sangre sugiere fuertemente la presencia de infección, aún antes que los cultivos se tornen positivos. La presencia del antígeno del criptococo en LCR tiene una sensibilidad diagnóstica entre 93-100% y una especificidad entre 93-98%.¹⁶¹ La sensibi-

lidad del antígeno en suero es comparable con la del antígeno en LCR, siendo útil como prueba de detección en pacientes que no pueden ser sometidos a una punción lumbar.

El tratamiento para la meningitis y la coroiditis por criptococo consiste en anfotericina B intravenosa asociada a flucitosina oral. También se puede añadir fluconazol. Se recomienda la terapia supresiva a largo plazo con fluconazol para prevenir recurrencias.¹⁶²

2.3.2.4 Otras coroiditis infrecuentes

Estas coroiditis se caracterizan por: 1) Ser casos aislados muy infrecuentes; 2) Ser metastásicas, siendo generalmente el pulmón el foco de origen; 3) Ocurrir en el contexto de infecciones oportunistas que responden mal al tratamiento y que aparecen en estadios avanzados de la enfermedad; 4) Tener un aspecto fundoscópico inespecífico (coroiditis multifocal y bilateral, lesiones blanco-amarillentos, sin vitritis asociada), por lo que se diagnostican en base al cuadro sistémico infeccioso al que se asocian.

2.3.2.4.1 Coroiditis y retinitis por *Histoplasma capsulatum* (*H. capsulatum*)

La histoplasmosis es la micosis endémica más común en pacientes VIH+¹⁶³ y constituye la enfermedad definitoria de SIDA hasta en el 50% de los pacientes afectados.¹⁶⁴ Sin embargo el compromiso ocular es muy infrecuente, habiéndose descrito casos aislados.¹⁶⁵

El *H. capsulatum* actúa como patógeno oportunista causando enfermedad diseminada en pacientes con SIDA y en aquellos con alteraciones en la inmunidad celular. La coroiditis por histoplasma se asocia típicamente a un cuadro de histoplasmosis diseminada, lo cual sólo ocurre en estadios avanzados de la enfermedad, cuando el conteo de LTCD4+ es <150 células/ml.¹⁶⁶

La coroiditis adopta un patrón bilateral y multifocal y ocasiona visión borrosa sin dolor. El aspecto fundoscópico muestra infiltrados blanco-cremosos intra- y subretinianos del tamaño de 1/4 de la papila, sin reacción vítrea asociada.^{167 168}



Figura 10: Coroiditis por *H. capsulatum*.

Fuente: Manuel Díaz Llopis. El SIDA en Oftalmología. Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmología.1996

A pesar de su aspecto clínico inespecífico, la presencia de estas lesiones en el contexto de una histoplasmosis diseminada debe orientar el diagnóstico casi con total seguridad. Existen múltiples métodos para el diagnóstico de histoplasmosis incluyendo el cultivo, la serología, el test del antígeno y la microscopia directa, cuya utilidad depende del estadio de la enfermedad. En la enfermedad diseminada, el método diagnóstico más sensible y específico es la medición del antígeno del histoplasma, que puede ser realizada en muestras de orina, suero, LCR o del lavado broncoalveolar.¹⁶⁹ En escenarios de recursos limitados el test más simple, pero poco sensible (menos del 10%)¹⁷⁰, es la microscopia directa de muestras de sangre periférica con visualización del organismo en células teñidas con Wright, Giemsa, etc. El cultivo de sangre, de muestras respiratorias o de tejidos continúa siendo el Gold-estándar para el diagnóstico, pero tarda de 4-6 semanas.¹⁷¹ La combinación de la microscopia directa con el cultivo aumentan la probabilidad diagnóstica. El examen histopatológico de los tejidos usualmente lleva a una demora diagnóstica y tiene una sensibilidad similar a la microscopia directa. Los exámenes serológicos estándar, que

consisten en la fijación del complemento o la inmunodifusión, tienen un rendimiento diagnóstico de aproximadamente el 70% en pacientes con histoplasmosis y VIH.

El tratamiento consiste en una fase de inducción con anfotericina B liposomal¹⁷² por mínimo dos semanas o hasta evidenciar mejoría clínica y una fase de mantenimiento con itraconazol por mínimo un año.¹⁷³ Se recomienda el seguimiento clínico frecuente y la medición cuatrimestral de los niveles de antígeno durante el tratamiento y hasta 6 a 12 meses tras la finalización de este.¹⁷⁴ El pronóstico visual de esta coroiditis es pobre.

2.3.2.4.2 Coroiditis por *Micobacterium avium* intracelular (MAI)

El *Micobacterium avium* intracelular (MAI), una especie de micobacteria no tuberculosa perteneciente al complejo de *Micobacterium avium* (MAC), es común en el medio ambiente incluyendo en el agua y la tierra y causa infecciones cuando se inhala o ingiere.¹⁷⁵

El riesgo de padecer infecciones por este organismo en pacientes con VIH aumenta conforme el conteo de LTCD4+ disminuye por debajo de 50 células/ml. Un estudio internacional demostró tasas más altas de infección diseminada en los países desarrollados que en aquellos en vías de desarrollo (10-20% versus 2-3%) y encontró como factores de riesgo el bajo conteo de LTCD4+, el uso de piscinas cubiertas, la ingesta repetida de pescado crudo o parcialmente cocido y la terapia con el factor estimulador de granulocitos.¹⁷⁶

Se cree que la infección por *M. avium* intracelular es de origen primario y no el resultado de una reactivación. La coroiditis suele acontecer generalmente coexistiendo con un cuadro de infección diseminada, el cual es muy infrecuente desde la introducción de la TAR-MA. En los pocos casos descritos, se presenta como una coroiditis multifocal, adyacente o situada sobre áreas de retinitis por CMV. Históricamente han sido descritos casos de

afectación simultánea por *Pneumocystis jiroveci* y MAI; de modo que cuando una coroiditis por *P. jiroveci* no responda al tratamiento, debe pensarse en la posibilidad de la coexistencia de ambas infecciones.¹⁷⁷

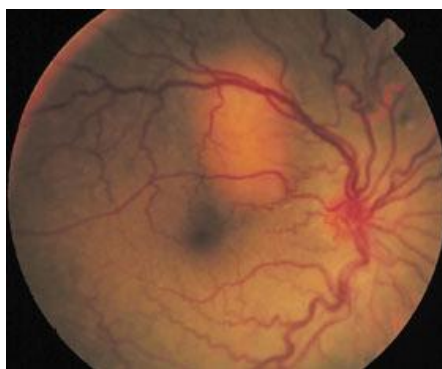


Figura 11: Coroiditis por *M. avium* intracelular en forma de granulomas coroideos.

Fuente: Manuel Díaz Llopis. El SIDA en Oftalmología. Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmología. 1996

En la era pre-TARMA la mayor parte de los diagnósticos de esta coroiditis se efectuaron sobre autopsias de pacientes fallecidos por una infección diseminada por MAI¹⁷⁸; por tanto, en caso de que la coroiditis fuera diagnosticada en vida, el pronóstico de supervivencia era corto, desconociéndose el pronóstico visual en caso de encontrarse un tratamiento.

El diagnóstico de la enfermedad diseminada se lo realiza a través del aislamiento del microorganismo en el cultivo de sangre, nódulos linfáticos o medula ósea.

En el tratamiento de la enfermedad diseminada las guías del CDC, la NIH y de la asociación médica del VIH recomiendan la asociación inicial de dos drogas, que pueden ser la claritromicina y el etambutol.¹⁷⁹ Es posible añadir un tercer agente como la rifabutina. No obstante, en el caso de la coroiditis por MAI el tratamiento es poco eficaz. El tiempo apropiado de la duración del tratamiento y el tiempo que debe evidenciarse mejoría inmunológica previo a la suspensión del tratamiento no han sido establecidos. Sin embargo, el Servicio de Salud Pública de E.E.U.U y las guías IDSA establecen como parámetros apropiados un mínimo de 12 meses de tratamiento y 6 meses de mejoría inmunológica.¹⁸⁰

Las guías también indican que en pacientes naïve la TARMA debe ser instaurada 2 a 3 semanas posterior al inicio del tratamiento de MAI, mientras que en pacientes experimentados, la TARMA no debe ser suspendida.

2.3.3 Uveítis por reconstitución inmune (URI)

El síndrome de reconstitución inmune (SRI) es una complicación que puede ocurrir tras un tratamiento antirretroviral efectivo. El SRI resulta de un aumento de la respuesta inflamatoria sistémica contra algún patógeno oportunista durante la restauración del sistema inmune. Algunas infecciones oportunistas oculares pueden presentar una forma de SRI conocida como uveítis asociada al síndrome de reconstitución inmune (URI) meses o años luego del inicio de la TARMA¹⁸¹¹⁸²; la más frecuente es la URI secundaria a la retinitis por CMV. Por definición la URI ocurre en el contexto de un aumento del conteo de LTCD4+ ($>100/\text{ml}$).¹⁸³

Datos de cinco años del estudio LSOCA demuestran una tasa de URI por CVM de 0,017 por año-persona.^{184 185} Los factores de riesgo de URI incluyen áreas extensas de retinitis ($\geq 25\%$ de la retina), antecedentes de tratamiento con cidofovir intravítreo y la instauración de la TARMA antes del control de la infección por CMV con el tratamiento apropiado.^{186 187}

La fisiopatología de la URI no está bien dilucidada, pero se cree que puede estar relacionada con la reconstitución de la respuesta inmune mediada por las células T contra antígenos intraoculares del CMV.^{188 189}

Los síntomas incluyen visión borrosa, fotofobia y miodesopsias.¹⁹⁰ En el examen oftalmoscópico la URI se caracteriza por inflamación de la cámara anterior y del humor vítreo, la cual puede ser diagnosticada con una combinación de oftalmoscopia indirecta y lámpara de hendidura. La URI, como cualquier otra uveítis, puede causar complicaciones es-

tructurales como edema macular cistoide, formación de membranas epiretinianas, glaucoma, cataratas y hemorragia vítrea, que pueden conllevar a la pérdida de la visión.¹⁹¹ Los pacientes con CMV y SIDA que experimenta URI tienen un aumento aproximadamente del 50% del riesgo de pérdida moderada de la agudeza visual en relación con pacientes sin URI.¹⁹²

El tratamiento de URI incluye corticoides perioculares, intravítreos u orales, con una tasa de éxito de aproximadamente el 50%.¹⁹³

Otros agentes infecciosos infrecuentes asociados a SRI y URI incluyen la infección diseminada por *M. tuberculosis* o el complejo de MAC, el *C. neoformans* y los virus de la hepatitis B y C, y se presentan de manera diferente.

2.4 OTRAS PATOLOGIAS DEL SEGMENTO POSTERIOR

2.4.1 Sífilis ocular

Estudios recientes han demostrado un aumento en la incidencia de sífilis ocular en los pacientes VIH+ que reciben TARMA.¹⁹⁴ En la era pre-antibiótica la sífilis ocular constituía una de las causas más frecuentes de inflamación ocular.¹⁹⁵ En la era post antibiótica, pero previo a la introducción de la TARMA, esta se presentaba de manera infrecuente con una incidencia de 0.6% en pacientes VIH+. Sin embargo, desde el año 2001 y tras la introducción de la TARMA se ha evidenciado un incremento inesperado en la incidencia de esta entidad en pacientes VIH+ en tratamiento. Esto puede deberse a una mayor frecuencia de prácticas de riesgo tales como el sexo anónimo, sexo sin protección, sexo con múltiples parejas y sexo bajo la influencia de drogas.¹⁹⁶

La sífilis ocular en pacientes VIH+ con terapia antirretroviral que están coinfectados con *Treponema pallidum* se presenta con una prevalencia de 6-9%¹⁹⁷¹⁹⁸ y constituye la causa más frecuente de infección ocular bacteriana y de uveítis (1.1%) en pacientes con VIH.¹⁹⁹

Según varios estudios el sexo masculino es el único factor de riesgo significativo para el desarrollo de sífilis ocular.²⁰⁰ Todas las demás características demográficas y de base, incluyendo el conteo de LTCD4+ y el uso de TARMA, no han demostrado tener efecto en el riesgo de desarrollar sífilis ocular.²⁰¹

La afectación oftalmológica de la sífilis ocurre principalmente en los estadios de sífilis secundaria y terciaria y puede aparecer con un recuento normal de linfocitos T CD4+. Las manifestaciones oftalmológicas son tan variadas que, al no existir signos patognomónicos a nivel ocular, debe pensarse en ella ante cualquier uveítis que no responda al tratamiento esperado (“la gran simuladora”).

En la población general sin SIDA y en pacientes VIH+ sin deterioro inmunológico la manifestación intraocular más frecuente es la uveítis anterior aguda (70% del total), siendo infrecuente la afectación del segmento posterior. La coinfección simultánea de sífilis y VIH en estadio de SIDA produce²⁰²: un patrón de enfermedad ocular y sistémica más agresivo (controvertido²⁰³), mayor velocidad en la progresión de un estadio a otro, menor respuesta al tratamiento, mayor frecuencia de bilateralidad y mayor afectación inflamatoria del segmento posterior, presente en el 80% de los casos de uveítis en pacientes VIH+.²⁰⁴

La sífilis ocular que afecta al segmento posterior se presenta con una clínica de visión borrosa o pérdida de la visión, escotoma central y dolor ocular asociado a adenopatía preauricular.²⁰⁵

La uveítis anterior suele ser bilateral, intensa y sinequiante. La inflamación del segmento posterior en cambio se puede manifestar como²⁰⁶: neurorretinitis (infiltrados retinianos peripapilares difusos, amarillentos, no hemorrágicos, asociados de manera constante con vitritis, borrosidad papilar y pérdida parcial de visión²⁰⁷), panuveítis difusa, vitritis aisladas, focos de retinitis necrotizantes periféricas sin hemorragias, asociada a vasculitis, o como corioretinitis sifilítica placode posterior aguda (CSPPA).

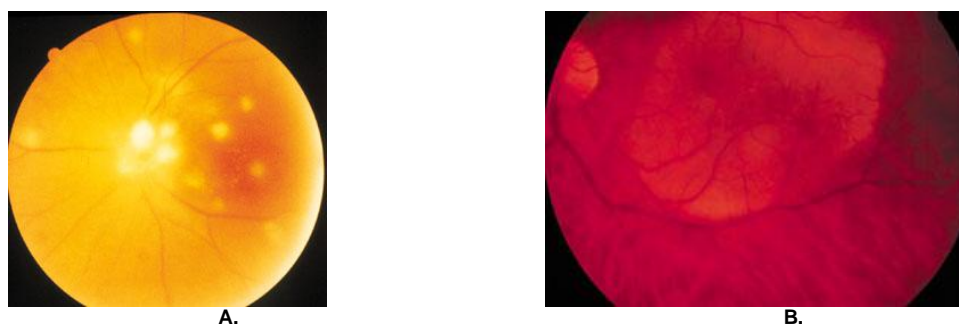


Figura 12: Sifilis ocular: A) Neurorretinitis sifilítica. B) CSPPA.

Fuente: Manuel Díaz Llopis. El SIDA en Oftalmología. Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmología. 1996.

Debido a que las manifestaciones oculares se asocian frecuentemente a neurosífilis, que se presenta en el 85% de pacientes con uveítis y VIH, se debe realizar una punción lumbar a todos los pacientes con uveítis por sífilis.²⁰⁸²⁰⁹ Además, la afectación ocular o neurooftalmológica puede ser el primer signo de presentación del SIDA en un paciente hasta entonces asintomático. Las manifestaciones neurooftalmológicas de la sífilis ocular son variadas y ocurren durante la sífilis terciaria (neurosífilis). La afectación neurooftalmológica más frecuente es la del nervio óptico, presentándose en forma de neuritis retrobulbar, perineuritis o goma.²¹⁰ Un estudio prospectivo realizado entre los años 1990 y 2006 que incluyó 231 casos recién diagnosticados de neurosífilis identificó como factores de riesgo para su desarrollo un conteo de LTCD4+ < 350 células /ml, el sexo masculino y títulos de RPR(Rapid Plasma Reagin) $\geq 1:128$.²¹¹

Debe considerarse el diagnóstico de sífilis ocular ante la presencia de síntomas oculares en pacientes VIH-positivos, independiente del conteo de LTCD4+, carga viral o al uso o no de tratamiento antirretroviral.²¹²

El diagnóstico de la sífilis puede ser directo, mediante la visualización de los treponemas en campo oscuro o a través de la inmunofluorescencia directa en el frotis del chancro sífilítico; e indirecto mediante las pruebas serológicas (treponémicas y no treponémicas).²¹³

En la práctica diaria deben solicitarse dos pruebas serológicas al mismo tiempo, una treponémica y otra no treponémica.²¹⁴ Dentro de las pruebas treponémicas o específicas están la MHA-TP (Microhemagglutination Assay for Antibodies to *T. pallidum*) y la inmunofluorescencia indirecta FTA-Abs (Fluorescent Treponema Antibody-Absorption), cuyo inconveniente en pacientes con SIDA y recuentos de CD4+ ≤ 200/ml es que estas tienden a negativizarse hasta en un 39% de los casos positivos, debido al progresivo deterioro del sistema inmune.^{215 216} Entre las pruebas no treponémicas o inespecíficas figuran el VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) y la RPR (Rapid Plasma Reagin), pruebas que son utilizadas como técnicas de screening, son mucho menos sensibles y específicas que la FTA-Abs y en los pacientes con SIDA son positivas en la mayoría de los casos, debido a la activación policlonal de las células B, por lo que su positividad deberá ser contrastada con una prueba treponémica.

La alta frecuencia de alteraciones inespecíficas en LCR (pleocitosis, etc.) en pacientes con SIDA, aún en ausencia de sífilis u otras infecciones, torna innecesaria la evaluación rutinaria de LCR en pacientes VIH+ con sífilis temprana, exceptuando aquellos en los que haya sospecha de fallo de tratamiento, parálisis de nervios, disfunción pupilar o afección ocular. El examinar en LCR los niveles de proteína, glucosa, linfocitos y el realizar el VDRL en LCR es altamente específico para neurosífilis pero también muy insensible²¹⁷, por este motivo su negatividad no descarta el diagnóstico.²¹⁸

La penicilina sigue siendo el fármaco de elección.^{219 220} La pauta obligatoriamente recomendada cuando existe una coinfección VIH-sífilis es la utilizada para el estadio terciario independientemente de que el paciente presente o no neurosífilis.²²¹

La monitorización del tratamiento debe incluir una respuesta clínica adecuada de la uveítis o del cuadro neurooftalmológico correspondiente, así como serologías VDRL periódicas donde se confirme el progresivo descenso de los títulos en 2 determinaciones consecutivas un mínimo de 4 veces, en los 3 a 6 meses postratamiento.

2.4.2 Retinopatía asociada al VIH

El uso de la TARMA ha inclinado el balance de las causas de retinopatía hacia aquellas de origen no infeccioso sobre las de origen infeccioso.²²² El VIH por sí mismo, sin otras enfermedades oportunistas sobreañadidas, es capaz de producir anomalías oculares. Con una disminución de la incidencia de retinitis por CMV estimada en un 75%²²³, en la era TARMA la retinopatía por VIH constituye la causa más frecuente de enfermedad del segmento posterior en pacientes VIH+.²²⁴ Se ha estimado que entre el 50 al 70% de pacientes VIH+ desarrollarán eventualmente una complicación de este tipo. Su repercusión se extiende al segmento anterior en un 50% de los casos.²²⁵

La presencia de retinopatía asociada al VIH implica un mayor grado de deterioro inmunológico, con un descenso del número de LTCD4+. En estudios de casos y controles la frecuencia de microangiopatía es del 14% con niveles entre 200-500 LTCD4+/ml, frente al 50% cuando los niveles son ≤ 100 LTCD4+/ml.²²⁶ La aparición de la microangiopatía en un paciente con SIDA clínico indica progresión de la enfermedad: mayor mortalidad, mal pronóstico vital y menor supervivencia que los pacientes con SIDA y fondo de ojo normal. Sin embargo, también se cree que la presencia de microangiopatía asociada al VIH se relaciona a una elevada replicación viral, independiente del grado de inmunodeficiencia.²²⁷

La retinopatía no infecciosa asociada al VIH no es un hallazgo aislado, forma parte de una afección de la microcirculación de todo el organismo, muchas veces subclínica. Con frecuencia se asocia a una disminución del flujo vascular cerebral y proteinuria.

La aparición de la microangiopatía retiniana se debe a la asociación de dos mecanismos fundamentales:²²⁸ 1) El depósito de complejos inmunes circulantes, formados por inmunoglobulinas y el propio VIH, en el endotelio de los capilares y arteriolas retinianos, que provoca daño vascular e isquemia focal; 2) Los cambios hemorreológicos propios de los pacientes con SIDA (disminución del flujo vascular cerebral y aumento de la viscosidad del plasma, de la velocidad de sedimentación globular y de los niveles de fibrinógeno e inmunoglobulinas, especialmente la IgG) que inducen un estado de hipercoagulabilidad que contribuye a la isquemia y a la pérdida de pericitos.

La microangiopatía generalmente es asintomática, pero puede producir escotomas si las lesiones se localizan cerca de la fóvea; y está implicada en las alteraciones en la visión cromática y de la sensibilidad al contraste.²²⁹

En el fondo de ojo, la retinopatía asociada al VIH se caracteriza por la aparición de exudados algodinosos²³⁰ y hemorragias retinianas junto a cambios microvasculares (microaneurismas, telangiectasias) alrededor de las arcadas vasculares de la retina.²³¹ Los exudados algodinosos son la lesión más frecuente y en muchos casos la única manifestación de la microangiopatía. Son el resultado de microinfartos isquémicos a nivel de las células de la capa de fibras nerviosas de la retina. Únicos o múltiples, aparecen bruscamente y van atenuándose hasta desaparecer oftalmoscópicamente en 4-8 semanas sin dejar secuelas. Son lesiones blanquecinas, pequeñas (menores de 1/4 de diámetro papilar) de bordes difusos. Su principal y más difícil diagnóstico diferencial debe realizarse con los focos iniciales de retinitis por CMV, de los cuales se diferencian en que los de la retinopa-

tía asociada al VIH aparecen sólo en el polo posterior y alrededor de la papila, son siempre transitorios, superficiales, no sobrepasan nunca 1/4 del diámetro papilar y jamás se asocian a vitritis. Esta entidad no requiere de tratamiento.



Figura 13: Retinopatía asociada al VIH.

Fuente: Manuel Díaz Llopis. El SIDA en Oftalmología. Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmología. 1996.

2.5 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Tabla 6: Diagnóstico diferencial de las principales patologías del segmento posterior del VIH

	CMV	NRA	NREP	Toxoplasmosis	Sífilis	Retinopatía por VIH
Antecedentes	-	dermatitis	dermatitis	encefalitis	erupción palmo plantar	-
LTCD4+	< 50	100-200	< 50	<100	pueden ser normales	pueden ser normales
Bilateralidad	8-33%	≥70%	≥70%	unilateral	unilateral ocasionalmente bilateral	bilateral
Lesión típica	llamarada o queso y tomate	retinitis periférica con vitritis	retinitis periférica multifocal, mancha rojo cereza y vítreo claro	retinitis multifocal sin hemorragias con vitritis	neurorretinitis	blanquecina y multifocal
Hemorragias	la más hemorrágica	ocasional	no	ocasional, aislada	ocasional, aislada	pequeñas, alejadas
Vitritis	no	si	no	si	si	no
Uveítis anterior	no	si	no	si	ocasional	no
Arteritis	no	si	no	no	no	no
Periflebitis	en escarcha	no	no	ocasional y focal	si	no
Papilitis	con hemorragias	sin hemorragias	sin hemorragias	sin hemorragias	sin hemorragias	no
Desprendimiento de retina	tardío, infrecuente	precoz, constante	precoz, frecuente	excepcional	no	no
Progresión	lenta centrípeta	rápida circunferencial	rápida circunferencial	lenta focal	no	fugaz
Valor serología	no	no	no	no	si	no

Adaptado de: Manuel Díaz Llopis. El SIDA en Oftalmología. Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmología. 1996.

CAPÍTULO III. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN, OBJETIVOS E HIPÓTESIS

3.1 PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la prevalencia de las infecciones oculares oportunistas en el segmento posterior determinadas a través de la oftalmoscopia indirecta en los pacientes VIH+ pertenecientes a la Unidad de Atención Integral de las personas viviendo con VIH del Hospital Enrique Garcés (UAIPVV-HEG), en los meses de Marzo a Agosto del año 2011, Quito – Ecuador?

3.2 OBJETIVOS

3.2.1 Objetivo general

- Establecer la prevalencia de las infecciones oculares oportunistas en el segmento posterior determinadas a través de la oftalmoscopia indirecta en los pacientes VIH+ pertenecientes a la UAIPVV-HEG, en los meses de Marzo a Agosto del año 2011, Quito – Ecuador.

3.2.2 Objetivos específicos

- Establecer la prevalencia de retinitis por CMV, de retinitis por toxoplasma, de retinitis herpética y de otras retinitis y coroiditis causadas por patógenos oportunistas a través de la oftalmoscopia indirecta, en los pacientes VIH+ pertenecientes a la UAIPVV-HEG.
- Comparar las características demográficas, clínicas (percepción de deterioro en la agudeza visual, tiempo de enfermedad por VIH), virológicas (carga viral), inmunológicas (contaje de LTCD4+) y farmacológicas (uso o no de TARMA, esquema utilizado,

tiempo de tratamiento, interrupción de tratamiento, falla terapéutica) de la población que padece patología retiniana con la que no padece, en los pacientes pertenecientes a la UAIPVV-HEG.

- Determinar si existe mayor riesgo de presentar patología en el fondo de ojo en presencia de infecciones oportunistas extraoculares, en pacientes VIH+ pertenecientes a la UAIPVV-HEG.
- Comparar las diferencias en la prevalencia de las alteraciones en el fondo de ojo por sexo y edad, en pacientes VIH+ pertenecientes a la UAIPVV-HEG.

3.3 HIPÓTESIS

1. Los niveles bajos de linfocitos T CD4+ (los mínimos registrados durante todos los controles del paciente en la UAIPVV y aquellos al momento del estudio) aumentan el riesgo de padecer infecciones oculares oportunistas en el segmento posterior en pacientes VIH+.
2. Una carga viral (CV) >100.000 copias/ml aumenta el riesgo de padecer infecciones oculares oportunistas en el segmento posterior en pacientes VIH+.
3. El consumo de fármacos antirretrovirales (TARMA) disminuye el riesgo de desarrollar alteraciones de tipo infeccioso en el fondo de ojo.
4. El presentar o haber presentado una infección oportunista (OI) extraocular conlleva a un mayor riesgo de desarrollar alteraciones de tipo infeccioso en el fondo de ojo en pacientes VIH+.
5. La apreciación subjetiva del paciente sobre su nivel de deterioro visual experimentado desde el momento del diagnóstico de VIH hasta la aplicación del estudio según los niveles establecidos por Barraga es un buen predictor para identificar infecciones oculares oportunistas.

CAPÍTULO IV. PACIENTES, MATERIALES Y MÉTODOS

4.1 DISEÑO

Estudio transversal analítico observacional

4.2 PACIENTES

4.2.1 Universo y muestra

De un total de 586 pacientes VIH+ que son atendidos en la UAIPVV-HEG, se reclutó una muestra representativa constituida por 100 pacientes que acudieron a la misma en los meses de Marzo a Agosto del año 2011 (**ver Anexo I**).

4.2.2 Muestreo

La muestra se obtuvo mediante muestreo consecutivo simple a conveniencia de los pacientes que dispongan de tiempo para acudir a la consulta oftalmológica, previa obtención del consentimiento informado por escrito y en conformidad con los criterios de inclusión (**ver Anexo 2**).

4.2.3 Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión

- Pacientes VIH+ confirmados con el método de Western Blot
- Pacientes VIH+ que tengan estudios de CV y conteo de LTCD4+ del último año
- Pacientes VIH+ atendidos en la UAIPVV-HEG
- Conformidad del paciente por escrito con la realización del estudio

Criterios de exclusión

- Pacientes que no acepten por escrito la realización del estudio
- Pacientes sin estudio confirmatorio por el método de Western Blot

- Pacientes sin estudios de CV o conteo de LTCD4+ del último año
- Pacientes VIH+ que no sean atendidos en la UAIPVV-HEG
- Pacientes con retinopatía infecciosa previo al diagnóstico de VIH

4.3 VARIABLES

Las variables definidas se elaboraron a partir del planteamiento del problema, las preguntas de investigación que inspiraron el estudio y en relación con la revisión de la literatura.

Se incluyeron:

- 1) Variables independientes relacionadas a:
 - Características demográficas (sexo, edad, instrucción, ocupación, estado civil, lugar de domicilio)
 - Estilo de vida (inicio de vida sexual, orientación sexual, número de parejas sexuales, tabaquismo, mascotas, viajes a zonas tropicales)
 - Antecedentes patológicos personales y morbilidad asociada (ITS, Ols, síndrome de reconstitución inmune y de consumo, tratamiento y profilaxis contra Ols)
 - Enfermedad por VIH, estado inmunológico y replicación viral (tiempo de diagnóstico, el mínimo conteo de LTCD4+ y la máxima CV del paciente durante sus controles en la UAIPVV-HEG, conteo de LTCD4+ y CV al momento de la aplicación del estudio)
 - Características terapéuticas y de seguimiento (uso de TARMA, esquema utilizado, tiempo de tratamiento, interrupción, falla terapéutica, inasistencia a controles)
 - Características visuales y oculares (patología ocular previa, uso de lentes, percepción de deterioro visual reciente según los niveles establecidos por Barraga)
- 2) Variable dependiente: presencia de retinopatía oportunista diagnosticada a través de la oftalmoscopia indirecta

4.3.1 Operacionalización y definición de variables

Tabla 7: Operacionalización de las variables.

Variable – Definición	Escala	Categoría	Indicador
Sexo - Condición biológica del hombre y la mujer	Cualitativa	Masculino Femenino	Porcentaje
Edad - Cantidad de años de vida cumplidos hasta la aplicación del estudio	Cuantitativa	Años	Medidas de tendencia central y de dispersión
Instrucción - Categoría de estudio completada hasta la aplicación del estudio	Cualitativa	Analfabeto Primaria incompleta Primaria completa Secundaria incompleta Secundaria completa Superior	Porcentaje
Profesión - Tipo de ocupación que desarrolla	Discreta	Encuesta abierta	Porcentaje
Estado civil - Situación jurídica concreta que posee una persona con respecto a la familia y sus vínculos personales con individuos	Cualitativa	Unión libre Soltero Casado Separado Divorciado Viudo	Porcentaje
Domicilio actual - Lugar donde reside	Discreta	Encuesta abierta	Porcentaje
Inicio de vida sexual (IVS) - Edad en la que el paciente tuvo su primera relación sexual	Cuantitativa	Número de años	Medidas de tendencia central y de dispersión
Orientación sexual - Patrón individual de la disposición erótica y/o afectiva hacia otros	Cualitativa	Homosexual Bisexual Heterosexual	Porcentaje
Parejas sexuales - Número de parejas sexuales hasta la aplicación del estudio	Cuantitativa	Número	Medidas de tendencia central y de dispersión
Tabaquismo - Hábito de inhalar activamente el humo del tabaco.	Cualitativa	Si No	Porcentaje
Mascotas - Condición que refiere si posee mascotas en su domicilio.	Cualitativa	No Perro Gato Pájaros de jaula Otros: animales de granja	Porcentaje
Viaja más de 2 veces por año a una zona templada - Condición que refiere si viaja a una zona templada más de 2 veces por año	Cualitativa	Si No	Porcentaje
Antecedente de infecciones de transmisión sexual (ITS) - Antecedente de infecciones transmitidas por contacto sexual diferentes del VIH	Cualitativa	No Si	Porcentaje
Tipo de ITS padecida - Descripción de la ITS, en caso de ser	Discreta	Encuesta abierta	Porcentaje

afirmativa			
Antecedentes de infecciones oportunistas (OIs) - Antecedente de OIs, definidas por la OMS y el CDC como aquellas que ocurren con más frecuencia o severidad en pacientes inmunodeprimidos ²³² (ver Anexo 4)	Cualitativa	Si No	Porcentaje
Tipo de OI padecida - Descripción de OI, en caso de ser afirmativo	Discreta	Encuesta abierta	Porcentaje
Antecedentes de síndrome de consumo - Condición que refiere a la pérdida de peso involuntaria >10% + diarrea + fiebre, durante >30 días, en ausencia de cualquier otra infección o condición diferente al VIH que pudiera explicar dichos síntomas	Cualitativa	Si No	Porcentaje
Antecedentes de síndrome de reconstitución inmune - Condición que se refiere al conjunto de desordenes inflamatorios asociados a un empeoramiento de una infección preexistente, reconocida o no, en un escenario de mejoría de la función inmunológica tras inicio de la TARMA	Cualitativa	Si No	Porcentaje
Tratamiento de OI - Condición que refiere al haber recibido el tratamiento completo y apropiado contra la OI, en caso de haberla padecido	Cualitativa	Si No	Porcentaje
Profilaxis primaria de OI - Condición que refiere al haber recibido medicación profiláctica contra OI de acuerdo a las normas del CDC ²³³	Cualitativa	Si No	Porcentaje
Tiempo de diagnóstico - Número de meses desde el diagnóstico de la enfermedad hasta la aplicación del estudio	Cuantitativa	Número en meses	Medidas de tendencia central y de dispersión
Contaje de linfocitos T CD4+ mínimos - La menor cantidad absoluta de LTCD4+/ml de sangre del pct. durante sus controles en la UAIPVV-HEG	Cuantitativa	Número	Medidas de tendencia central y de dispersión
Contaje de linfocitos T CD4+ actuales - Cantidad absoluta de LTCD4+ /ml del pct. en el momento del estudio	Cuantitativa	Número	Medidas de tendencia central y de dispersión
Carga viral máxima (CV) - Cantidad máxima de copias de VIH-ARN/ml del pct. durante sus controles en la UAIPVV-HEG	Cuantitativa	Número	Medidas de tendencia central y de dispersión
Carga viral actual (CV) - Cantidad de copias de VIH-ARN/ml en el momento del estudio	Cuantitativa	Número	Medidas de tendencia central y de dispersión
Terapia antiretroviral de máxima actividad (TARMA) - Uso de	Cualitativa	Si	Porcentaje

tratamiento antirretroviral de cualquier índole recibido en el momento del estudio		No	
Esquema de TARMA - Descripción del tipo de TARMA usado al momento del estudio, en caso de usarlo (ver Anexo 5)	Cualitativa	2NRTIs + 1 IP 2NRTIs + 1 NNRTI Otra combinación	Porcentaje
Tiempo de TARMA - Número de meses desde el inicio de la TARMA, en caso de usarlo, hasta la aplicación del estudio	Cuantitativa	Número en meses	Medidas de tendencia central y de dispersión
Interrupción de TARMA - Condición que refiere al incumplimiento del tratamiento, en caso de usar tratamiento	Cualitativa	Si No	Porcentaje
Falla terapéutica - Cualquiera de las siguientes: Falla Viroológica: Inhabilidad de alcanzar o mantener la supresión de la replicación viral (2 CV > 200 copias/ml después de las 24 semanas del inicio de TARMA). ²³⁴ Falla inmunológica: Incapacidad de conseguir y mantener una cifra adecuada de LTCD4+, a pesar de haber conseguido la supresión virológica duradera. No hay una definición única aceptada. ²³⁵	Cualitativa	Si No	Porcentaje
Inasistencia a controles - Condición que refiere si el paciente ha faltado a controles de la consulta de VIH	Cualitativa	Si No	Porcentaje
Antecedentes de patología ocular previa - Condición que refiere al haber padecido alguna patología ocular previo al diagnóstico de VIH	Discreta	Encuesta abierta	Porcentaje
Uso previo de lentes - Condición que refiere al haber utilizado lentes previo al diagnóstico de VIH	Cualitativa	Si No	Porcentaje
Deterioro en la agudeza visual de instauración reciente – Condición que se refiere a la apreciación subjetiva del pct. sobre su nivel de deterioro visual experimentado desde el momento de diagnóstico de VIH hasta la aplicación del estudio (ver Anexo 6)	Cualitativa	Escala de Barraga: Bien o igual Deterioro visual moderado Deterioro visual severo Deterioro visual profundo Ceguera	Porcentaje
Hallazgo en el fondo de ojo – Diagnóstico realizado por el oftalmólogo del HEG tras la realización de la oftalmoscopia indirecta	Cualitativa	Normal Patológico	Porcentaje
Tipo de patología en el fondo de ojo - Descripción de la patología ocular diagnosticada con la oftalmoscopia indirecta	Cualitativa	Retinitis (por CMV, toxoplasma, herpética) Coroiditis (criptocócica, tuberculosa, por P. jiroveci, etc.) Uveítis sifilítica Retinopatía asociada al VIH	Porcentaje

4.4 PROCEDIMIENTO

El procedimiento de este estudio consto de 5 pasos: 1) Realización del cuestionario, 2) Estudio piloto, 3) Recolección de la información, 4) Procedimientos de diagnóstico y 5) Análisis de datos.

4.4.1 Realización del cuestionario y estudio piloto

Se realizó un cuestionario en base a los hallazgos obtenidos en estudios internacionales²³⁶ con objetivos similares y considerando las formas de presentación de las enfermedades a estudiar. Después del estudio piloto en 30 pacientes se reformularon los ítems 13 y 15, se decidió adjuntar ejemplos en el ítem 19 y reestructurar la presentación del cuestionario (**ver Anexos 3, 4, 5 y 6**).

4.4.2 Procedimiento de recolección de la información y de diagnóstico

La recolección de los datos se realizó a través de la entrevista directa con los pacientes VIH+ utilizando el cuestionario estructurado antes descrito, a través de la extracción y corroboración de los datos de relevancia de la historia clínica y la revisión de los exámenes de laboratorio.

Posteriormente los pacientes fueron referidos al Servicio de Oftalmología, donde se les aplicó en cada ojo una gota de coliro de tropicamida al 1% o de fenilefrina al 10% para dilatar la pupila. Entre 15 a 20 minutos tras la instilación, dos oftalmólogos diferentes y de manera aislada realizaron la oftalmoscopia indirecta a cada uno de los pacientes, en una habitación oscura, utilizando un oftalmoscopio indirecto con una lente de condensación de +28 dioptrías de potencia. Los diagnósticos fueron comparados tras ambos exámenes y los desacuerdos (2 casos) fueron discutidos para llegar a un diagnóstico final. El diagnóstico de retinopatía oportunista fue fundamentalmente clínico, basado en el aspecto

típico oftalmoscópico de las lesiones. Los pacientes que fueron diagnosticados de retinopatía oportunista activa recibieron el tratamiento apropiado.

4.4.3 Análisis estadístico

El análisis estadístico de los datos se realizó mediante los paquetes estadísticos SPSS (Statistical Package for the Social Sciences. Chicago-II) versión 19 y Stata (Stata Corp. College Station, TX, USA.) versión 11.

4.4.3.1 Estadística descriptiva

En la descripción de la población de estudio, se calcularon las medidas de localización (centrales: mediaⁱ, en el texto corresponde a la media aritmética siempre que no se especifique de otro modo; mediana; moda y no centrales: percentiles) y de dispersión (desviación típica, varianza, rango) para las variables cuantitativas y las frecuencias junto con los porcentajes para las variables cualitativas.

Las variables independientes de mayor interés en el estudio constituyeron: el conteo de LTCD4+ y la carga viral que se describieron a través de las medidas de tendencia central, de dispersión y a través de sus frecuencias y proporciones tras ser categorizadas en rangos establecidos internacionalmente como puntos de corte de presentación de las enfermedades oportunistas²³⁷ o de criterio de inicio de TARMA. No obstante, en la mayoría de los análisis posteriores se utilizaron estas variables categorizadas. Las variables cuantitativas que no siguieron una distribución normal fueron transformadas a logaritmos naturalesⁱⁱ y en el caso de la carga viral a logaritmo decimalⁱⁱⁱ, conforme se expone en la literatura, previa adición de una unidad a cada valor para eliminar los ceros y permitir su cálculo.

ⁱ La media aritmética (MA) también llamada promedio, es la suma de todos los valores de interés dividida entre el número de sumandos. En el presente texto esta media será el valor reportado, a menos que se especifique de otro modo.

ⁱⁱ Logaritmo cuya base es el número e (valor aproximado: 2.71828071). El logaritmo natural de un número es el exponente a al que debe ser elevado el número e para obtener x .

ⁱⁱⁱ Logaritmo cuya base es 10, por lo tanto, es el exponente al cual hay que elevar 10 para obtener dicho número.

lo. Se trabajó con estos logaritmos y posteriormente se revirtió la transformación a través de antilogaritmos, para obtener las medias geométricas (MG)^{iv} de estas variables.²³⁸

Con respecto a la variable dependiente se calcularon la prevalencia puntual global de las infecciones oculares oportunistas en el segmento posterior, resultado de la suma de la totalidad de los pacientes con alguna retinopatía oportunista y expresada porcentualmente respecto al total de pacientes y la prevalencia de cada una de ellas de manera individual. Se estimó los intervalos de confianza correspondientes al 95%. Además se calcularon la prevalencia de retinopatía en expuestos a los factores considerados de riesgo y en no expuestos, así como la prevalencia de exposición entre enfermos y no enfermos.

4.4.3.2 Estadística inferencial

Segmentada la población de estudio en dos grupos de acuerdo a la presencia o ausencia de retinopatía oportunista, para el análisis comparativo según las diferentes características evaluadas, se optó por métodos no paramétricos en virtud al tamaño reducido del primer grupo. Se recurrió a la prueba de Irwin - Fisher para diferencias entre proporciones de las variables categóricas (relacionadas a las condiciones demográficas, del estilo de vida, terapéuticas, APP) y a la prueba no paramétrica U de Mann Whitney, que compara medianas para comprobar la significación de la diferencia de las medidas de posición central, de las variables continuas entre los dos grupos (cuenta de LTCD4+, CV, tiempo de diagnóstico y de tratamiento). Resultados con un valor de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos. La asociación entre las variables se cuantificó mediante el Odd Ratio de prevalencia (OR) con sus intervalos de confianza (IC) al 95%.

^{iv} La media geométrica (MG) de una cantidad arbitraria de números (por decir n números) es la raíz n -ésima del producto de todos los números.

Aquellas asociaciones que fueron significativas en el modelo univariado se incorporaron al modelo multivariado analizándose mediante regresión logística simple como variables dicotómicas. Las variables que se incluyeron en el modelo multivariado fueron: el conteo de LTCD4+ mínimo, el conteo de LTCD4+ al momento del estudio y el APP de OIs.

Debido a la falta de convergencia en la estimación máximo verosímil al surgir los reconocidos problemas de separación completa²³⁹ y cuasi-separación en los datos^{240 241}, tras encontrar dos covariables (conteo de LTCD4+ mínimo y antecedente de OIs) que discriminaban perfectamente las dos categorías de la variable dependiente, se procedió a realizar un modelo de regresión logística exacta²⁴², pero no fue posible identificar la capacidad predictiva de cada variable controlando el efecto de las restantes, debido al tamaño muestral del grupo de pacientes con retinopatía oportunista y a problemas de colinealidad.

4.5 ASPECTOS BIOÉTICOS

El presente estudio cumple con las normas éticas para la investigación clínica (los principios de autonomía, beneficencia, no-maleficencia y justicia) y fue aprobado por el Comité de Bioética del Hospital Enrique Garcés. La investigación responde a un diseño científico, considera los riesgos predecibles en relación con los beneficios posibles y sobretodo respeta el derecho del ser humano sujeto de investigación, debiendo prevalecer su interés y bienestar por sobre los intereses de la ciencia. Previo a la participación en el estudio se proporcionó una charla médica a los pacientes para informarles acerca del procedimiento (método, complicaciones) al que iban a ser sometidos. Además se obtuvo el consentimiento informado por escrito y se respetó la libertad del individuo durante todo el estudio. Los autores garantizan la confidencialidad de los datos obtenidos, los cuales serán usados con fines exclusivamente académicos y no serán divulgados por ningún medio fuera de la comunidad científica.

CAPÍTULO V. RESULTADOS

5.1 ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

5.1.1 Características demográficas y del estilo de vida

De los 100 pacientes VIH+ pertenecientes a la UAIPVV del HEG que participaron en el estudio, 60% se encontraron dentro del grupo etario comprendido entre los 20 a 40 años. La mayoría pertenecían al sexo masculino (63%), eran solteros (47%), heterosexuales (68%) y contaban con instrucción secundaria o superior (67%). La mayor parte trabajaba en el sector de los servicios (53%) y habitaba en la sierra (86%) (**Tabla 8**).

Tabla 8: Distribución de la población por sexo, grupo etario, estado civil, instrucción, profesión, residencia y preferencia sexual, UAIPVV-HEG Quito, Marzo a Agosto 2011. (n=100).

Variable	Categoría	N	Porcentaje (%)
Sexo	Masculino	63	63%
	Femenino	37	37%
Edad	10-19	2	2%
	20-29	19	19%
	30-39	41	41%
	40-49	21	21%
	50-59	15	15%
	≥ 60	2	2%
Estado civil	Soltero	47	47%
	Unión libre	16	16%
	Casado	22	22%
	Otros	15	15%
Instrucción	Analfabeto	1	1%
	Primaria incompleta	18	18%
	Primaria completa	14	14%
	Secundaria incompleta	25	25%
	Secundaria completa	24	24%
	Superior	18	18%
Profesión	Desempleado	18	18%
	Sector primario	3	3%
	Sector industrial	17	17%
	Sector servicios	53	53%
	Estudiante	5	5%
	Q.Q.D.D	8	8%
	Trabajador sexual	1	1%
Residencia	Sierra	86	86%
	Zona tropical	14	14%
Preferencia sexual	Heterosexual	68	68%
	Homosexual	16	16%
	Bisexual	16	16%

Fuente: encuesta. Elaboración: Chediak C, 2012

La población presentó un promedio (\pm DE) de edad de 37.46 (\pm 10.20) años; habían iniciado su vida sexual en promedio alrededor de los 15.94 (\pm 2.74) años y habían tenido en promedio un número de parejas sexuales de 22.53 (\pm 39.17), esta última variable se vio afectada por la presencia de valores extremos, por lo que resulta más representativa su mediana que fue de 7.5 parejas sexuales (**Tabla 9**).

Tabla 9: Medidas de tendencia central y de dispersión de las variables edad, inicio de vida sexual y número de parejas sexuales en pacientes con VIH, UAIPVV-HEG Quito, Marzo a Agosto 2011. (n=100).

Variable	Media aritmética (\pm DE)	Mediana	Moda	Varianza	Mínimo -Máximo	Percentiles 25-75%
Edad (años)	37.46 (\pm 10.20)	36	33	104.27	18 - 61	30.25 – 45
IVS (años)	15.94 (\pm 2.74)	16	18	7.53	10 - 25	14 – 18
#Parejas sexuales	22.53 (\pm 39.17)	7.50	3	1533.97	1- 250	3 – 28.25

Fuente: encuesta. Elaboración: Chediak C, 2012

5.1.2 Antecedentes patológicos y morbilidad asociada

La mayor parte de los pacientes (81%) refirieron no haber sufrido de otras infecciones de transmisión sexual (ITS) aparte del VIH, 13% habían tenido gonorrea o sífilis y 6% otras ITS, entre las que se encontraron la infección por el HPV y la hepatitis B.

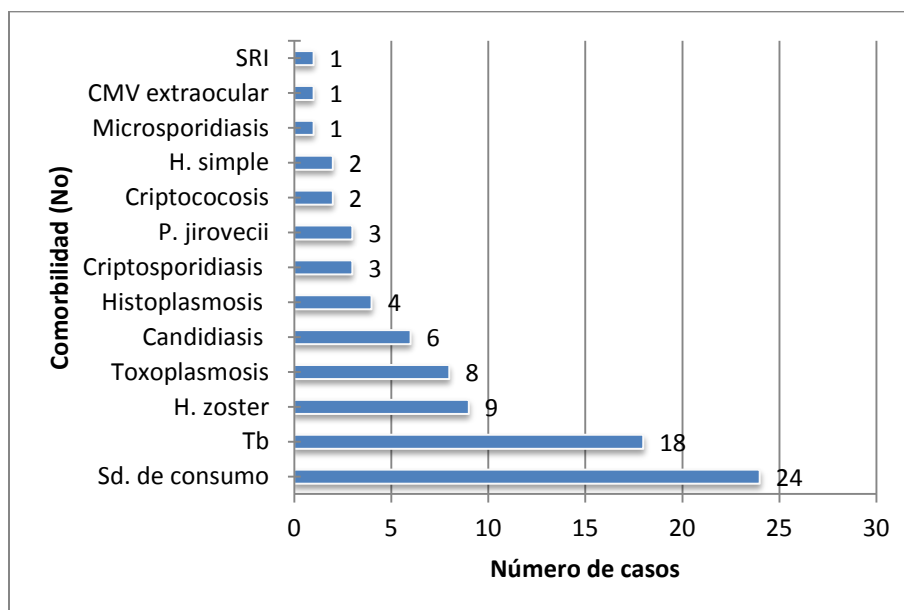
Dentro de las enfermedades de las categorías B y C del VIH-SIDA^v, el síndrome de consumo constituyó el antecedente patológico más frecuente en la población (24%), mientras que el síndrome de reconstitución inmune se presentó solamente en el 1%.

En cuanto al antecedente de infecciones oportunistas (OIs), el 38% de los pacientes padecieron en algún momento de la enfermedad por VIH una OI concomitantemente y un 11% padecieron dos o más. La tuberculosis se presentó en el 18% de los pacientes (66,6% de forma extrapulmonar), seguida en frecuencia por el herpes zoster recurrente, la toxoplasmosis cerebral y la candidiasis mucocutánea (9%, 8% y 6% respectivamente). De

^v Clasificación clínica del VIH/SIDA establecida por el CDC en 1993. Véase anexo 4.

manera menos frecuente se presentaron la histoplasmosis diseminada (4%), la criptosporidiasis crónica (3%), la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (3%), entre otras (**Figura 14**).

Figura 14: Frecuencia absoluta de las enfermedades relacionadas con el VIH padecidas por la población hasta el momento del estudio, UAIPVV-HEG Quito, Marzo a Agosto 2011. (n=100).



Fuente: encuesta. Elaboración: Chediak C, 2012

Todos los pacientes con diagnóstico de OIs, ya sea previo o al momento del estudio, recibieron tratamiento contra dichas infecciones. Por otro lado, el 61% de la población había recibido profilaxis primaria contra OIs después del diagnóstico de VIH.

5.1.3 Características asociadas a la enfermedad, al estado inmunológico y a la replicación viral

El 63% de los pacientes estaban en fase de SIDA y el 37% eran portadores VIH+ asintomáticos.²⁴³ La mayoría (60%) conocía su condición de seropositividad desde hace menos de 36 meses, con un tiempo diagnóstico promedio (\pm DE) de 38.65 (\pm 33.68) meses (**Tablas 10 y 11**).

Tabla 10: Distribución de la población por estadio de la infección por VIH y tiempo de diagnóstico, UAIPVV-HEG Quito, Marzo a Agosto 2011. (n=100).

Variable	Categoría	N	Porcentaje
Estadio	Portador VIH+	37	37%
	SIDA	63	63%
Tiempo de diagnóstico (meses)	<6	14	14%
	6-12	20	20%
	13-36	26	26%
	>36	40	40%

Fuente: encuesta. Elaboración: Chediak C, 2012

La población tuvo una media geométrica de: conteo mínimo de LTCD4+ durante sus controles en la UAIPVV-HEG de 158.06 cel/ml; conteo de LTCD4+ al momento del estudio de 266.85 cel/ml; carga viral máxima durante sus controles en la UAIPVV-HEG de 16 969.80 copias/ml equivalente a 4.23 logaritmos y carga viral al momento del estudio de <20 copias/ml equivalente a 1.26 logaritmos (**Tabla 11**). Cabe recalcar que al momento del estudio, los pacientes que estaban recibiendo TARMA tuvieron una media (\pm DE) de logaritmos de carga viral de 0.64 (\pm 0) copias/ml y los pacientes sin tratamiento de 4.27 (\pm 1.77) copias/ml.

Tabla 11: Medidas de tendencia central y de dispersión de las variables relacionadas con el estado inmunológico, la replicación viral, el tiempo de enfermedad y el tiempo de tratamiento, UAIPVV-HEG Quito, Marzo a Agosto 2011. (n=100, si no se especifica de otro modo).

Variable	Media aritmética (\pm DE)	Media geométrica	Mediana	Moda	Mínimo -Máximo	Percentiles 25 -75%
CD4+ mínimo (Cel/ml)	195.68 (\pm 126.32)	158.06 \square	166	88	20 - 685	88 - 266
CD4+ actual (Cel/ml)	313.17 (\pm 164.27)	266.85 \square	286	248	28 - 825	184.5 - 434.5
Carga viral máxima ▪ (Copias/ml)	550 624.72 (\pm 1645118.39)	16 969.80 \square				
(Log10 copias/ml)	4.23 (\pm 1.76)		4.76	0	0 - 7	3.54 - 5.24
Carga viral actual ▪ (Copias/ml)	220 987.27 (\pm 1406482.23)	18.20 \square				
(Log10 copias/ml)	1.26 (\pm 2.03)		0	0	0 - 7	0 - 1.92
Tiempo dg (meses)	38.65 (\pm 33.68)	22.67 \square	30	24	1 -156	12 - 60
Tiempo tto (meses) †	35.48 (\pm 26.41)	23.33 \square	30	12	1 - 84	12 - 60

(*)= se expone la media de la carga viral como número absoluto de copias /ml y en forma de logaritmo (Log10); (\square)= basado en logaritmo natural; (\square)= basado en logaritmo base 10; (†)= de los pacientes en tratamiento (n=83); dg: diagnóstico; tto: tratamiento

Fuente: encuesta. Elaboración: Chediak C, 2012

En la tabla 12 se muestra la estratificación de la población por contejo de LTCD4+ y carga viral. En algún momento durante la evolución de la enfermedad, el 29% de la población tuvo un recuento de LTCD4+ <100/ml y el 44% una carga viral $\geq 100\ 000$ copias/ml (5 logaritmos). Al momento del estudio encontramos que solo el 7% mantenía valores de LTCD4+ <100/ml y el 10% una carga viral $\geq 100\ 000$ copias/ml (5 logaritmos). De los 10 pacientes que tuvieron una carga viral ≥ 5 logaritmos al momento del estudio, 3 (30%) estaban recibiendo TARMA.

Tabla 12: Distribución de la población de acuerdo al contejo de LTCD4+ y a la carga viral, UAIPVV-HEG Quito, Marzo a Agosto 2011. (n=100).

Escala	Categoría	N	Porcentaje
CD4+ mínimo (Cel/ml)	< 100	29	29%
	100-199	27	27%
	200-349	34	34%
	350-499	7	7%
	≥ 500	3	3%
CD4+ actual (Cél/ml)	< 100	7	7%
	100-199	21	21%
	200-349	33	33%
	350-499	27	27%
	≥ 500	12	12%
Carga viral máxima (Copias/ml)	Indetectable	7	7%
	21-10000	24	24%
	10001-50000	17	17%
	50001-100000	8	8%
	≥ 100000	44	44%
Carga viral actual (Copias/ml)	Indetectable	66	66%
	21-10000	15	15%
	10001-50000	6	6%
	50001-100000	3	3%
	≥ 100000	10	10%

Fuente: encuesta. Elaboración: Chediak C, 2012

5.1.4 Características terapéuticas y de seguimiento

El 83% de los pacientes estaban recibiendo TARMA al momento del estudio. De los 83 pacientes que recibían TARMA, el tiempo medio de tratamiento fue de 35.48 meses (DE: ± 26.41) (**Tabla 9**). La mayoría de los pacientes en TARMA: usaban al momento del estudio un esquema basado en inhibidores de la transcriptasa inversa (2 análogos de los nucleósidos + 1 análogo no nucleósido) (63.9%) y habían consumido los medicamentos por

menos de 36 meses (61.4%). En general, los pacientes en tratamiento no lo habían interrumpido (71.1%) ni habían presentado falla terapéutica (97.6%) (**Tabla 13**).

Tabla 13: Distribución de los pacientes con TARMA por grupo farmacológico, tiempo de tratamiento, interrupción de tratamiento y falla terapéutica, UAIPVV-HEG Quito, Marzo a Agosto 2011. (n=83).

	Categoría	N	Porcentaje
Esquema de tratamiento	2 NRTIs + 1 IP	30	36.1%
	2 NRTIs + 1 NNRTI	55	63.9%
	Otra combinación	0	0%
Tiempo de tratamiento (meses)	<6	8	9.6%
	6-12	21	25.3%
	13-36	22	26.5%
	>36	32	38.6%
Interrupción de tratamiento	Si	24	28.9%
	No	59	71.1%
Falla terapéutica	Si	2	2.4%
	No	81	97.6%

NNRTI: Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos; NNRTI: Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos; IPs: Inhibidores de la proteasa

Fuente: encuesta. Elaboración: Chediak C, 2012

5.1.5 Antecedentes de patología ocular y deterioro visual

Previo al diagnóstico de VIH la mayoría de los pacientes no había padecido ninguna patología ocular (70%) ni había usado lentes (64%). El 8% de la población refirió deterioro visual posterior al diagnóstico de VIH. Esto incluyó a dos pacientes con patologías oculares preexistentes no relacionadas con el VIH: miopía y astigmatismo (**Tabla 14**).

Tabla 14: Distribución de la población por antecedente de patología ocular, uso de lentes previo al dg de VIH y cambios en la capacidad visual tras el dg de VIH según los niveles establecidos por Barraga, UAIPVV-HEG Quito, Marzo a Agosto 2011. (n=100).

Variable	Categoría	N	Porcentaje
Antecedente de patología ocular	Ninguna	70	70%
	Miopía	14	14%
	Astigmatismo	5	5%
	Miopía y astigmatismo	6	6%
	Otras	5	5%
Uso de lentes previo al dg de VIH	Si	36	36%
	No	64	64%
Cambios en la capacidad visual tras el dg de VIH (Barraga)	Bien o igual	92	92%
	Discapacidad visual moderada	6	6%
	Discapacidad visual severa	2	2%
	Discapacidad visual profunda	0	0%
	Ceguera	0	0%

Fuente: encuesta. Elaboración: Chediak C, 2012

5.1.6 Retinopatía oportunista

Cinco pacientes de la población fueron diagnosticados con retinopatía oportunista (RO) a través de la oftalmoscopia indirecta, dando una prevalencia de 5% (95% IC: 0.6-9.34%).

En la tabla 15 se detalla los casos patológicos encontrados, sus formas de presentación y el grado de discapacidad visual referida por los pacientes. Se encontró un caso de cada una de las siguientes infecciones oculares oportunistas de manera aislada: retinitis por toxoplasma activa y retinitis por CMV activa. De forma concomitante se presentaron un caso de cada una de las siguientes: retinitis por CMV activa asociada a toxoplasmosis ocular pasada y retinitis herpética activa asociada a toxoplasmosis ocular pasada. Se presentó la asociación de una patología no oportunista (toxocariasis) con retinitis por CMV.

Tabla 15: Distribución de la población por hallazgos en el fondo de ojo, UAIPVV-HEG Quito, Marzo a Agosto 2011. (n=100).

Hallazgo en FO	N (%)	Detalle de los casos con patología	No. casos	Afección	discapacidad visual
Sin patología	95(95%)	-	-	-	-
Patológico	5 (5%)				
		R. por toxoplasma activa	1	unilateral	moderada
		R. por CMV activa	1	bilateral	severa
		R por CMV activa + R. por toxoplasma pasada	1	bilateral	severa
		R. herpética activa + R por toxoplasma pasada	1	unilateral	moderada
		R. por CMV activa + Toxocariasis	1	bilateral	moderada

R: retinitis; CMV: citomegalovirus

Fuente: encuesta. Elaboración: Chediak C, 2012

La toxoplasmosis ocular (de manera activa 1%, pasada 2%) y la retinitis por CMV fueron los hallazgos más frecuentes, cada uno con una prevalencia en la población del 3%, seguidos de la retinitis herpética (1%).

De los cinco pacientes con patología ocular: en el 40% se encontró la coexistencia de dos infecciones oculares oportunistas, en el 60% la afección fue bilateral y el 100% refirió algún grado de deterioro visual (60% discapacidad visual moderada y 40% discapacidad visual severa).

5.2 ESTADISTICA INFERENCIAL: FACTORES ASOCIADOS A RETINOPATÍA OPOR- TUNISTA RELACIONADA AL VIH

5.2.1 ANÁLISIS COMPARATIVO

Se realizó comparaciones entre dos grupos de pacientes: (1) aquellos con retinopatía oportunista relacionada con el VIH y (2) aquellos sin retinopatía oportunista (**Tabla 16**).

Tabla 16: Características de los pacientes con y sin retinopatía oportunista, UAIPVV-HEG Quito, Marzo a Agosto 2011. (n=100, si no se especifica de otro modo).

Características	Pcts. con retinopatía oportunista (%)[DE] (n=5)	Pcts. sin retinopatía oportunista (%)[DE](n=95)	Valor de P
DEMOGRÁFICAS			
Sexo			
Masculino	4 (80%)	59 (62.1%)	0.65
Femenino	1 (20%)	36 (37.89%)	
Media de la edad □	38.20 [±9.98]	37.42 [±10.27]	0.86 ¹
Preferencia sexual			
Heterosexual	5 (100%)	63 (68%)	0.48
Homosexual	0 (0%)	169 (16.8%)	
Bisexual	0 (0%)	16 (16.8%)	
APP Y MORBILIDAD			
APP OIs extraoculares			
Si	5 (100%)	33 (34.7%)	0.007
No	0 (0%)	62 (65.3%)	
Detalle OIs extraoculares			
Toxoplasmosis	3 (60%)	5 (5.3%)	0.003
CMV extraocular	1 (20%)	0 (0%)	0.05
Candidiasis mucocutanea	2 (40%)	4 (4.2%)	0.028
Tb pulmonar	0 (0%)	4 (4.2%)	0.812
Tb extrapulmonar	1 (20%)	13 (13.6%)	0.48
Histoplasmosis	0 (0%)	4 (4.2%)	0.812
Criptococosis	0 (0%)	2 (2.1%)	0.902
Criptosporidiasis	0 (0%)	3 (3.2%)	0.856
Microsporidiasis	0 (0%)	1 (1.1%)	0.905
P. jiroveci	0 (0%)	3 (3.2%)	0.856
Herpes zoster	0 (0%)	9 (9.5%)	0.618
Herpes simple	1 (20%)	1 (1.1%)	0.098
Otras patologías			
Sd de consumo	3 (60%)	21 (22%)	0.088
SRI	0 (0%)	1 (1.1%)	0.95
Profilaxis contra OI			
Si	3 (60%)	58 (61.1%)	0.651
No	2 (40%)	37 (38.9%)	
Antecedentes de ITS			

Si	0 (0%)	19 (20%)	0.58
No	5 (100%)	76 (80%)	
DE LA ENFERMEDAD			
Tiempo de diagnóstico (meses)			
≤12	3 (60%)	31 (32.6%)	0.334
>12	2 (40%)	64 (67.4%)	
Tiempo de diagnóstico □ (meses)	MA: 13 [±10.44] / MG: 7.99 MD: 8	MA: 40 [±33.96] / MG: 35.48 MD: 35.5	0.049¹
Fase			
VIH	0 (0%)	37 (39%)	0.093
SIDA	5 (100%)	58 (61%)	
TERAPEÚTICAS			
TARMA			
Si	4 (80%)	79 (83.2%)	0.61
No	1 (20%)	16 (16.8%)	
Tiempo de TARMA (meses) (n=83)			
≤12	3 (75%)	26 (32.9%)	0.120
>12	0 (25%)	53 (67.08%)	
Tiempo de TARMA □ (meses) (n=83)	MA: 13 [±7.57] / MG: 11.65 MD: 10	MA: 36.62 [±26.56] / MG: 24.32 MD: 36	0.071 ¹
Interrupción (n=83)			
Si	2 (50%)	22 (27.8%)	0.328
No	2 (50%)	57 (72.2%)	
Falla terapéutica (n=83)			
Si	0 (0%)	2 (2.5%)	0.905
No	4 (100%)	77 (97.5%)	
OCULARES			
Patología ocular previa			
Si	0 (0%)	30 (31.57%)	0.31
No	5 (100%)	65 (68.4%)	
Percepción de Agudeza visual (escala Barraga)			
Bien o igual	0 (0%)	92 (96.8%)	0.0001
Deterioro visual	5 (100%)	3 (3.2%)	

(□) = Se presenta media aritmética con su [DE]. (□) = La distribución de los datos no siguió la curva normal, por lo que se presentan la mediana (MD), la media aritmética (MA) y la media geométrica (MG) calculada en base al logaritmo natural. Se utilizó el test exacto de Irwin-Fisher para comparar las proporciones en ambos grupos si no se especifica de otra manera. (¹) = Se utilizó el test U de Mann Whitney para evaluar igualdad de medidas de posición central. Significativo p<0.05. TARMA: terapia antirretroviral de máxima actividad

Fuente: encuesta. Elaboración: Chediak C, 2012

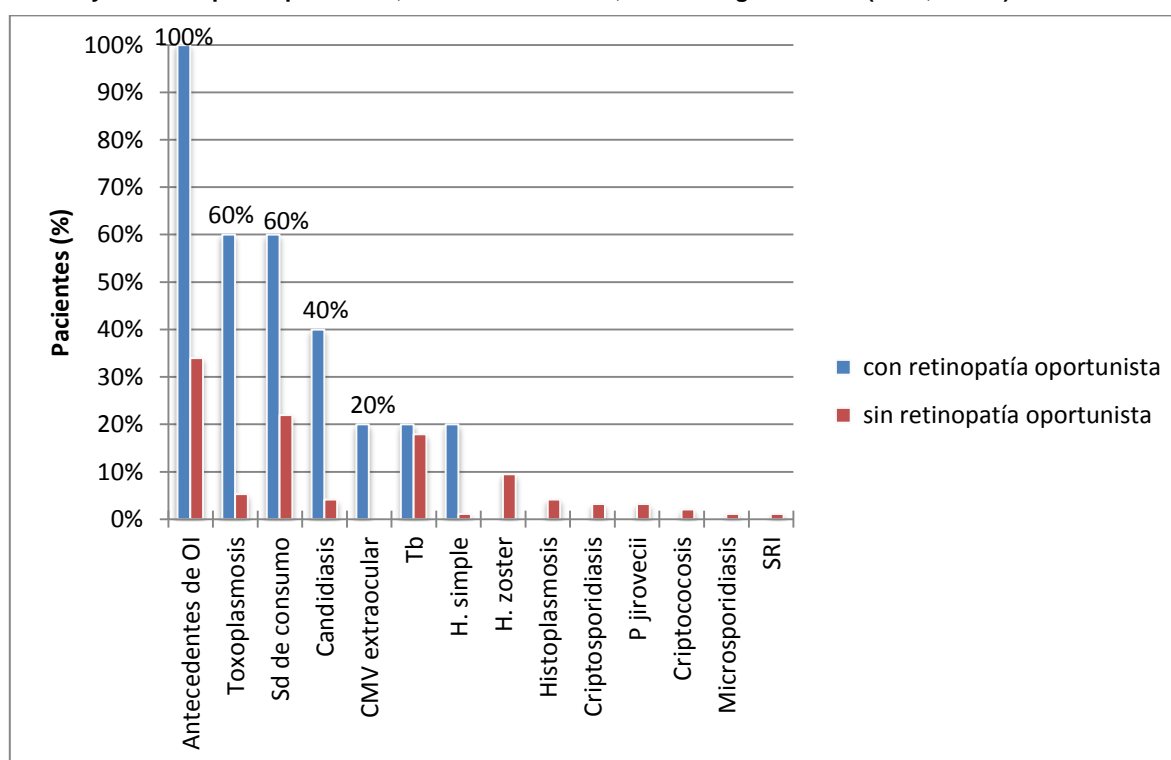
5.2.1.1 Características demográficas y del estilo de vida

No se encontró diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en las características demográficas y del estilo de vida. Es decir los dos grupos fueron similares en edad, género y preferencia sexual.

5.2.1.2 Antecedentes patológicos y morbilidad asociada

Los pacientes con retinopatía oportunista padecieron de infecciones oportunistas extra-oculares en mayor proporción que los pacientes sin retinopatía oportunista (100% vs 34.7% respectivamente; $p=0.007$), específicamente de toxoplasmosis cerebral ($p=0.003$), candidiasis mucocutánea o traqueobronquial ($p=0.023$) e infección por CMV ($p=0.05$).

Figura 15: Porcentaje de personas con APP de enfermedades relacionadas al VIH, entre el grupo de pacientes con y sin retinopatía oportunista, UAIPVV-HEG Quito, Marzo a Agosto 2011. (n1=5, n2=95).



Fuente: encuesta. Elaboración: Chediak C, 2012

No obstante, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en el antecedente del resto de infecciones oportunistas, ni en las variables: profilaxis contra OIs, tratamiento contra estas, antecedentes de ITS y antecedentes de síndrome de reconstitución inmune. Por otro lado, existió un mayor porcentaje no significativo ($p=0.088$) de antecedentes de síndrome de consumo en los pacientes con retinopatía oportunista (66%) en comparación con aquellos sin retinopatía oportunista (22%).

5.2.1.3 Características asociadas a la enfermedad, al estado inmunológico y a la replicación viral

El porcentaje de pacientes en estadio de Sida fue mayor, aunque no significativo ($p=0.093$), entre el grupo de pacientes con retinopatía oportunista (100%) en comparación con aquellos sin retinopatía oportunista (58%).

Mediante la prueba de U de Mann-Whitney se compararon las medias de los parámetros inmunológicos y virológicos entre los grupos y se encontraron diferencias estadísticamente significativas para algunas de las variables (**Tabla 17**).

Tabla 17: Comparación de las medidas de tendencia central de las variables inmunológicas y virológicas de los pacientes con y sin retinopatía oportunista, mediante la prueba U de Mann-Whitney, UAIPVV-HEG Quito, Marzo a Agosto 2011. (n=100, si no se especifica de otro modo).

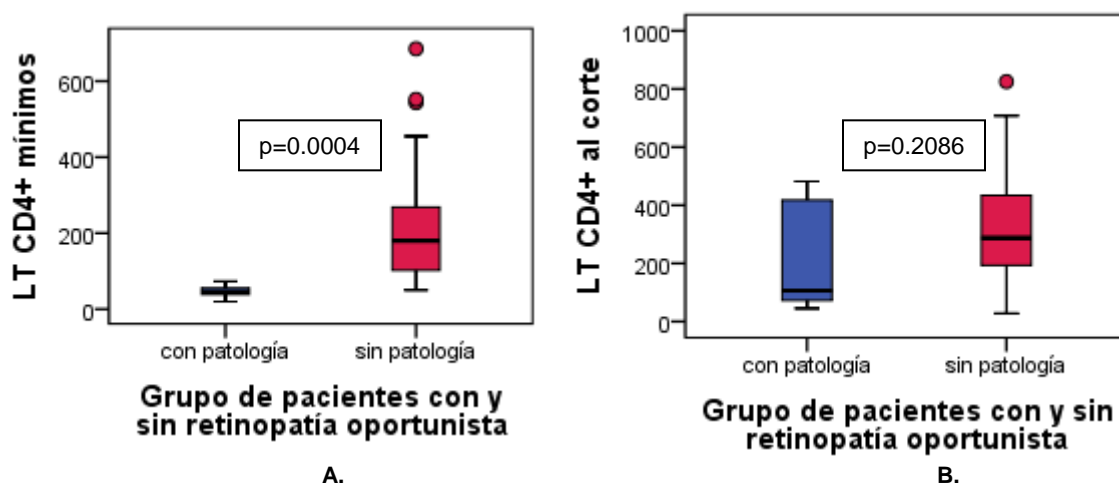
Característica	Pct. con retinopatía oportunista (n=5)	Pct. sin retinopatía oportunista (n=95)	Valor de P		
	Medias MA/MG	Mediana	Medias MA/MG	Mediana	
CD4+ mínimo (cel/ml)	MA: 46.4 [±19.59] MG □ :42.64	45	MA: 203.54 [±124.67] MG □ :169.35	180	0.0004
CD4 + actual (cel/ml)	MA: 224.6 [±207.7] MG □ : 147.56	106	MA: 317.75 [±161.78] MG □ : 275.06	287	0.2086
Carga viral máxima (copias/ml)*	MA: 3 149 343 [±4 240 961] MG □ :97 723 Log:4.99 [±2.87]	1 032 877	MA:413 850.1 [±1 306 482] MG □ :15 488 Log:4.19 [±1.70]	50 087	0.065
Carga viral actual (copias/ml)*	MA: 2 000 020 [±4 472 125] MG □ : 63.09 Loa: 1.80 [±3.03]	≤ 20	MA: 127 354 [±1 027 203] MG □ :16.98 Loa: 1.23 [±1.98.]	≤ 20	0.6462

La distribución de los datos no siguió la curva normal, por lo que se presentan la media aritmética (MA) con su desviación estándar [$\pm DE$], la media geométrica (MG) y la mediana (MD). La media geométrica fue calculada en base al logaritmo natural (□) o en logaritmo base 10 (□). (*)= se expone la media de la carga viral como número absoluto de copias /ml y como logaritmo10 de copias/ml (LOG). Significativo $p<0.05$.

Fuente: encuesta. Elaboración: Chediak C, 2012

Los pacientes con retinopatía oportunista tuvieron indicadores de mayor inmunodeficiencia que se evidenció por las medias geométricas más bajas del: conteo mínimo de LTCD4+ durante los controles en la UAIPVV-HEG (42.64/ml versus 169.35/ml, en los pacientes con y sin RO respectivamente; $p=0.0004$) y del conteo de LTCD4+ al momento del estudio (147.56/ml versus 275.06/ml; $p = 0.208$), esta última no resultó significativa en el análisis cuantitativo, pero si al analizarlo de manera categórica. (**Tablas 17 y 18**).

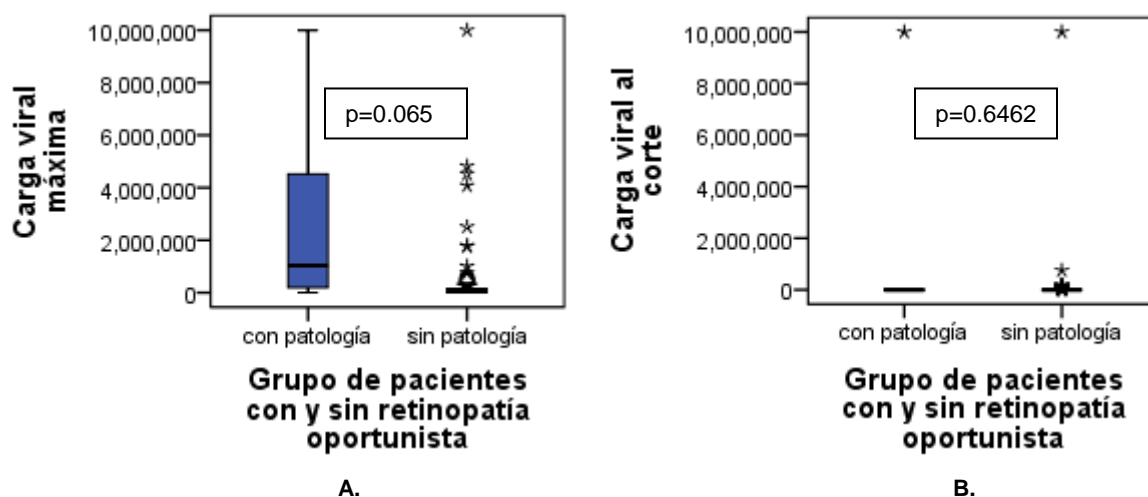
Figura 16: Boxplot representando el conteaje de LTCD4+ mínimo(A) y al momento del estudio (B), en el grupo de pacientes con y sin retinopatía oportunista, UAIPVV-HEG Quito, Marzo a Agosto 2011. (n1=5, n2=95).



Fuente: encuesta. Elaboración: Chediak C, 2012

La carga viral fue en promedio mucho mayor en los pacientes con patología ocular, tanto los valores máximos durante los controles en la UAIPVV-HEG, cuanto los del momento de realización del estudio, sin embargo no mostraron significancia estadística.

Figura 17: Boxplot representando la carga viral máxima (A) y al momento del estudio (B), en el grupo de pacientes con y sin retinopatía oportunista, UAIPVV-HEG Quito, Marzo a Agosto 2011. (n1=5, n2=95).



Fuente: encuesta. Elaboración: Chediak C, 2012

Se estudió la relación de la presencia de retinopatía oportunista con el conteo de LTCD4+ y la carga viral estratificados por rangos establecidos en estudios similares. Se encontró que la proporción de pacientes con conteos de LTCD4+<100/ml mínimos y al momento del estudio fue significativamente mayor en aquellos con retinopatía oportunista ($p= 0.002$ y 0.038 respectivamente). Entre los pacientes con retinopatía el 100% tuvo en algún momento a lo largo de la enfermedad un recuento de LTCD4+<100/ml y el 40% de ellos se mantuvo en este rango al momento de la realización del estudio (frente al 25.3% y 5.3% respectivamente en el grupo de pacientes sin retinopatía).

Al estratificar a los pacientes con y sin retinopatía oportunista en grupos acorde a los valores de carga viral (entre 0-20, entre 21-100000 y >100000), no se encontró diferencias estadísticamente significativas (**Tabla 18**).

Tabla 18: Características inmunológicas y virológicas de los pacientes con y sin retinopatía oportunista, UAIPVV-HEG Quito, Marzo a Agosto 2011. (n=100, si no se especifica de otro modo).

Característica	Pcts. con retinopatía oportunista (%) (n=5)	Pcts. sin retinopatía oportunista (%) (n=95)	Valor de P
CD4+ mínimo (cel/ml)			
<100	5 (100%)	24 (25.3%)	0.002
≥100	0 (0%)	71 (74.7%)	
CD4+ mínimo (cel/ml)			
<200	5 (100%)	51 (53.68%)	0.051
≥200	0 (0%)	44 (56.32%)	
CD4 + actual (cel/ml)			
<100	2 (40%)	5 (5.3%)	0.038
≥100	3 (60%)	90 (94.7%)	
CD4 + actual (cel/ml)			
<200	3 (60%)	25 (26.31%)	0.13
≥200	2 (40%)	70 (73.68%)	
Carga viral máxima (copias/ml)			
0-20	1 (20%)	6 (6.32%)	0.23
21-100000	0 (0%)	49 (51.58%)	
Mayor a 100000	4 (80%)	40 (42.11%)	
Carga viral actual (copias/ml)			
0-20	3 (60%)	63 (66.32%)	0.602
21-100000	1 (20%)	23 (24.21%)	
Mayor a100000	1 (20%)	9 (9.47%)	

Fuente: encuesta. Elaboración: Chediak C, 2012

5.2.1.4 Características terapéuticas

El análisis de las características terapéuticas entre los dos grupos no mostró diferencias significativas con respecto al uso o no de TARMA, al esquema usado, a los años de tratamiento, a la interrupción del mismo o a la documentación de falla terapéutica.

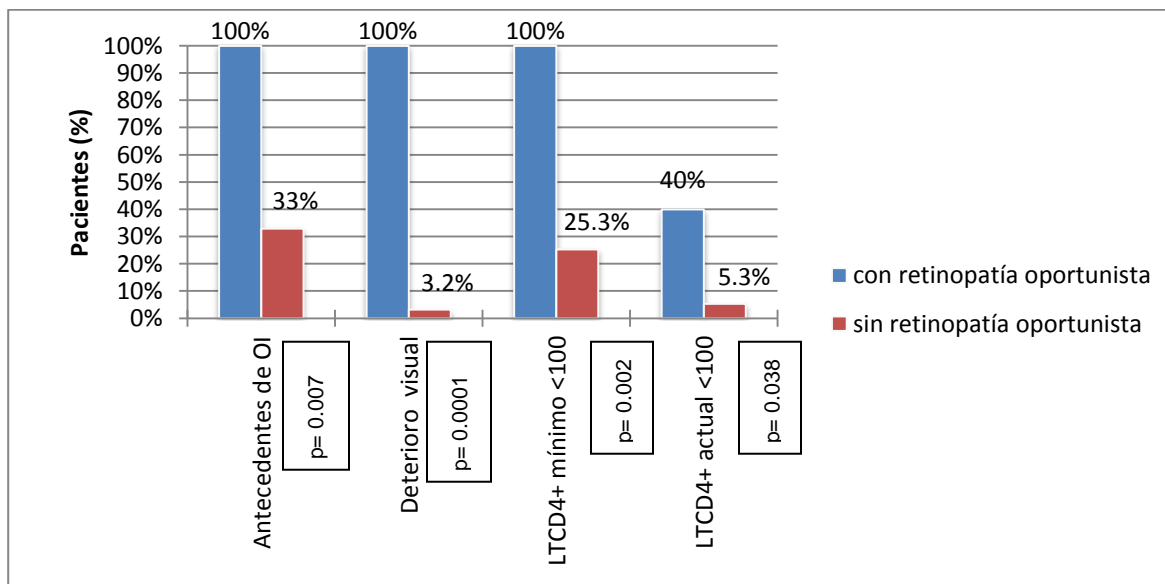
5.2.1.5 Antecedentes de patología ocular y deterioro visual

No se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en el antecedente de patología ocular previo al diagnóstico de VIH. Por otro lado, la proporción de pacientes que refirió deterioro visual posterior al diagnóstico de VIH fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con retinopatía oportunista (100% versus 3.2%; $p=0.0001$).

5.2.2 ANÁLISIS ASOCIATIVO

Se determinó mediante el OR la fuerza de asociación entre la presencia de retinopatía oportunista y los factores que se relacionaron con esta, que se muestran en la figura 18.

Figura 18: Porcentaje de personas con antecedentes de infecciones oportunistas, deterioro visual y conteaje de LTCD4+ mínimo y al momento del estudio < 100, entre el grupo de pacientes con y sin retinopatía oportunista, UAIPV-HEG Quito, Marzo a Agosto 2011. (n1=5, n2=95).



Fuente: encuesta. Elaboración: Chediak C, 2012

La prevalencia de retinopatía oportunista fue significativamente mayor en los pacientes con: (1) contejes de LTCD4+minimos <100/ml en comparación con pacientes con contejes ≥ 100 /ml (17.2% y 0% respectivamente; OR=NA); (2) contejes de LTCD4+ al momento del estudio <100/ml en comparación con pacientes con contejes ≥ 100 /ml (28.6 % y 3.2% respectivamente; OR: 12 [95% IC: 1.62-89]); (3) antecedentes de infecciones oportunistas (13.2 vs 0%; OR: NA) y (4) deterioro de la agudeza visual de instauración reciente (62.5% vs 0% ; OR: NA)(**Tabla 19**).

Tabla 19: Asociación entre la presencia de retinopatía oportunista y condiciones inmunológicas y APP, UAIPVV-HEG Quito, Marzo a Agosto 2011. (n=100, si no se especifica de otro modo).

Característica	Pcts. con retinopatía oportunista (n=5) (% fila)	Pcts. sin retinopatía oportunista (n=95) (% fila)	Valor de P	OR	IC 95%
CD4+ mínimos					
<100	5 (17.2%)	24 (82.8%)	0.002	NA'	1
≥ 100	0 (0%)	71 (100%)			
CD4+ actual					
<100	2 (28.6%)	5 (71.4%)	0.038	12	1.619 - 88.9
≥ 100	3 (3.2%)	90 (96.8%)			
Antecedente de OI					
Si	5 (13.3%)	33 (86.8%)	0.007	NA'	1
no	0 (0%)	62 (100%)			
Percepción de Agudeza visual					
Deterioro visual	5 (62.5%)	3 (37.5%)	0.0001	NA'	1
Bien o igual	0 (0%)	92(100%)			

Se muestra el porcentaje de las filas en contraposición al resto de cuadros. Se utilizó el Test exacto de Irwin-Fisher para comparar las proporciones en ambos grupos. (¹) = No se pudo determinar el valor del OR por la presencia de cero en una de las celdas de la tabla de contingencia, lo que provocó que el valor tendiera hacia el infinito.

Fuente: encuesta. Elaboración: Chediak C, 2012

5.2.3 ANÁLISIS MULTIVARIAL

Todas aquellas variables que resultaron significativas en el análisis comparativo y asociativo y que no se consideraron variables posteriores, que fueron el conteje de LTCD4+ mínimo, el conteje de LTCD4+ al momento del estudio y el antecedente de OIs, fueron incorporadas al modelo de analisis multivariado de regresión logística simple. Sin embargo se encontraron dos covariables (conteje de LTCD4+minimo y antecedente de OIs) que

discriminaban perfectamente las dos categorías de la variable dependiente, probablemente debido a la escasez de individuos en algunas categorías, por lo que surgieron problemas de separación completa y cuasi-separación en los datos²⁴⁴. La resultante falta de convergencia en la estimación máximo verosímil²⁴⁵ impidió la determinación del Odds Ratio (IC 95%) a través de este método.

Tras resultar imposible el ajustar modelos por procedimientos tradicionales se procedió a emplear la regresión logística exacta.^{246 247} Sin embargo, nuevamente debido al tamaño muestral reducido del grupo de pacientes con patología ocular y por problemas de colinealidad, no fue posible encontrar cuáles de estas variables se comportan definitivamente como factores de riesgo independientes para presentar retinopatía oportunista.

CAPÍTULO VI. DISCUSIÓN, CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Desde la descripción inicial de las manifestaciones oculares del VIH hace ya casi 30 años, miles de artículos han descrito el espectro y la evolución natural de estas entidades que se estima afectan, en algún momento a lo largo de la enfermedad, entre el 30-70% de los pacientes con SIDA y entre el 10-20% de los portadores VIH asintomáticos.²⁴⁸ Las manifestaciones oculares del VIH pueden comprometer cualquier segmento del ojo y pueden ser de etiología infecciosa y no infecciosa; las que se presentan en el segmento anterior no difieren de las que se observan en la población sin VIH; por otro lado, las del segmento posterior pueden ser de tipo vascular, neoplasias, neurooftalmológicas, pero en su gran mayoría son infecciones oportunistas, resultantes del estado inmunodeficiente.²⁴⁹

Aún cuando la extensa difusión y gran efectividad de la terapia antirretroviral de máxima actividad (TARMA) han provocado una disminución de hasta el 75-80% en la incidencia de estas entidades y han inclinado el espectro de las manifestaciones oculares hacia aquellas de origen no infeccioso, nuevos casos de retinitis oportunistas (RO) siguen apareciendo y éstas continúan siendo una causa importante de ceguera y un factor de riesgo de mortalidad en pacientes con SIDA en la era TARMA.²⁵⁰

El objetivo del presente trabajo fue determinar la prevalencia de las infecciones oculares oportunistas en el segmento posterior en los pacientes atendidos en la Unidad de Atención Integral de las personas viviendo con VIH del Hospital Enrique Garcés (UAIPVV-HEG) e identificar los factores demográficos, inmunológicos y de tratamiento asociados con la RO. Para dicho fin, se realizó un estudio transversal en 100 pacientes de la UAIPVV-HEG durante el período de Marzo a Agosto del 2011, que arrojó una prevalencia de RO del 5% (95% IC: 0.6-9.34%), siendo las patologías más frecuentes la toxoplasmosis ocular y la retinitis por citomegalovirus (CMV), presentes cada una de ellas en el 3%

de la población. Se encontró que el conteo de LTCD4+<100 células/ml (sea este el conteo más bajo del paciente durante sus controles en la UAIPVV-HEG o aquel al momento del estudio), el antecedente de infecciones oportunistas (OIs) y la autopercepción de deterioro visual de instauración reciente aumentan la probabilidad de padecer RO, aún cuando no se pudo establecer si estos son factores de riesgo independientes. No se encontró relación significativa para las variables demográficas, acerca del estilo de vida, otros antecedentes patológicos, terapéuticos, ni la carga viral.

Estos hallazgos son importantes, ya que permiten establecer normativas para un tamizaje ocular institucional oportuno y costoeficiente, dirigido a la población con riesgo de desarrollar infecciones oculares oportunistas, con el propósito de prevenir el deterioro visual, la ceguera, disminuir los costos en el tratamiento y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Los estudios de tipo transversal, como el presente, tienen el inconveniente de que no sustentan la inferencia de causalidad ni permiten establecer riesgos relativos directos, puesto que miden simultáneamente el efecto y la exposición.²⁵¹ Por el contrario, la selección de dicho tipo de estudio para el presente trabajo no constituye una limitación sino una fortaleza, ya que permitió obtener una información de buena calidad de las covariables, establecer la prevalencia de patologías oculares raramente diagnosticadas pero con gran potencial de causar ceguera irreversible fácilmente prevenible y plantear la existencia de asociaciones generales. Por este motivo, el mismo puede considerarse un estudio piloto para futuras investigaciones.

Entre las fortalezas del estudio se encuentran: el método de cálculo de la muestra (IC: 95%), la fiabilidad de la información recogida (que fue obtenida a través de la entrevista con el paciente utilizando un formulario estructurado y a través de la revisión de la historia

clínica correspondiente) y el procedimiento de diagnóstico de las enfermedades oculares, que se realizó de manera protocolizada, a través de la oftalmoscopia indirecta bajo dilatación por 2 oftalmólogos con gran experiencia y profesionalidad en cada uno de los casos. Otra fortaleza clave de este estudio es que todos los pacientes fueron examinados independientemente de la presencia o ausencia de síntomas oculares, lo que permitió establecer la utilidad de investigar este parámetro en la práctica médica diaria.

Por otro lado, otra fortaleza fue la utilización de métodos no paramétricos para el análisis estadístico de los datos, que no solo constituyen los métodos más apropiados tomando en cuenta distintos aspectos relativos al diseño del estudio, al número reducido de grupos de observaciones a comparar, a la naturaleza de las mismas, al tipo de datos (de predominio cualitativo) y su distribución de probabilidad, sino que también alcanzan una mayor eficiencia que los métodos paramétricos cuando se cometen violaciones de las hipótesis de aplicación (normalidad).²⁵²

Adicionalmente, los rangos que se utilizaron para estratificar el conteo de LTCD4+ y la carga viral en el análisis fueron regidos por grupos de riesgo definidos internacionalmente, establecidos por el CDC, estudios similares y la literatura acerca de esta entidad.

Cabe recalcar que el presente estudio no presenta conflictos de interés, ya que fue financiado por la autora con fines académicos y por el bienestar de los pacientes.

Por último, esta investigación constituye sino la única una de las pocas realizadas en el Ecuador acerca de la prevalencia de retinopatía oportunista en pacientes con VIH, ya que en la búsqueda realizada no se encontró ningún estudio similar.

No obstante, el estudio se vio limitado porque la muestra se obtuvo mediante muestreo consecutivo no aleatorio, a conveniencia de los pacientes que dispusieron de tiempo y

desearon acudir a la consulta oftalmológica, por lo cual hay que tener en cuenta que se trató de personas que acudieron voluntariamente y por tanto con posibles sesgos de selección en relación a una mayor percepción de riesgo y prestar más atención a su salud. Aún cuando se trataron de minimizar las pérdidas a través de las charlas de concientización acerca de la importancia del control oftalmológico hubo un 10% de pacientes que no participó, con lo que permanece la interrogante si estos pacientes difieren del resto de la población estudiada en función de las características clínicas, inmunológicas y oculares. De ser este el caso y si los no participantes son sistemáticamente diferentes de aquellos que sí participaron, es decir son pacientes que presentan un mayor (o menor) número de complicaciones asociadas al VIH (y por tanto no participaron por temor, renuencia por su estado de salud), la ausencia de estos pacientes podría haber influido en los resultados de este estudio, los cuales podrían estar subestimando (o sobreestimando) la verdadera prevalencia de las infecciones oculares oportunistas. Creemos que los no participantes son un grupo de pacientes no sistemáticamente perdidos y por lo tanto nuestros resultados no sufrirían sesgo de selección.

Por otro lado, aunque la muestra fue adecuada para el estudio de la prevalencia de las OIs oculares en pacientes VIH+ sigue siendo una modesta representación de la población; y debido al pequeño número de individuos con alteraciones oculares, no fue posible calcular estimadores confiables de asociación entre los factores inmunológicos y la presencia de enfermedad, ni establecer, en el análisis multivariado, qué variables se comportan definitivamente como factores de riesgo independientes para presentar retinopatía oportunista. Para esto habiéríamos necesitado una muestra considerablemente más grande de la calculada para estimar la prevalencia de las alteraciones oculares.

A pesar de que no se obtuvieron datos sobre la adherencia al tratamiento sabemos que la población estudiada recibía TARMA en un alto porcentaje al momento del estudio y reci-

bió profilaxis y/o tratamiento contra OIs según fue el caso, por lo que los resultados obtenidos son quizá aplicables sólo a un grupo de pacientes con adecuado manejo de la enfermedad, que se considera en términos generales un grupo reducido y poco representativo en nuestro país.

Se debe considerar que ninguno de los pacientes había sido sometido a una oftalmoscopia indirecta antes del diagnóstico de VIH, por lo que no se pudo realizar una comparación con su estado previo, es por esto que se encontró un hallazgo incidental de toxocariasis.

En cuanto a los resultados obtenidos, sin ser un objetivo del presente estudio, merece destacarse que esta investigación refleja varias características de la población con VIH/SIDA en el Ecuador. Los patrones demográficos y las variables relacionadas con el estilo de vida de los pacientes del estudio fueron similares a los encontrados en las estadísticas nacionales acerca del VIH y concordantes con los estudios internacionales del mismo tema. Conforme con las estadísticas publicadas por el MSP y el PNS, con frecuencias similares, la mayoría de los pacientes del estudio fueron hombres, con una edad entre 20-44 años, heterosexuales. Es así como el estudio provee datos representativos de las manifestaciones oculares del VIH en la población ecuatoriana en la era TARMA.

La prevalencia de la patología ocular establecida por nuestro estudio en comparación con los estudios más representativos y contemporáneos acerca de estas entidades, así como las características de la población estudiada se muestran en la tabla 20.

En nuestro análisis, la prevalencia puntual de las infecciones oportunistas en el segmento posterior fue del 5%, porcentaje similar a los resultados obtenidos por una de las cohortes más grandes realizadas a este respecto y que sigue en curso, como es el caso del estudio prospectivo LSOCA, efectuado en 19 centros clínicos de los E.E.U.U. con 1632 pacientes

hasta el año 2007 y 2718 hasta el año 2008, que fueron reclutados entre los años 1998 al 2003 y son evaluados hasta la actualidad. Este estudio demostró que desde la introducción de la TARMA tanto la incidencia como la prevalencia de las OIs oculares han disminuido notablemente y determinó que, con excepción de la retinitis por CMV, la prevalencia individual de cada una de estas es <1%.²⁵³ Trabajos similares en países en vías de desarrollo han reportado una prevalencia de patología ocular en pacientes VIH+ que varía entre 6-45% en muestras con 100-112 participantes.^{254 255 256}

En nuestro estudio, el compromiso ocular en los pacientes con SIDA presentó un espectro comparable con otros estudios; sin embargo encontramos frecuencias relativamente menores de retinitis por CMV (3%), uveítis por reconstitución inmune (URI) (0%) y retinopatía asociada al VIH (0%); y mayores de retinitis por toxoplasma (3%).

Aún cuando la retinitis por CMV fue, coincidiendo con la mayoría de los trabajos, la patología ocular más común en nuestra población, las frecuencias reportadas difieren de las obtenidas en el presente estudio. Jabs et al. en el 2007, Barker et al. en el 2008 y Gharai et al. en el 2008 encontraron una prevalencia de dicha entidad superior al 20%.^{257 258} Otros estudios con prevalencias puntuales considerablemente más elevadas son los realizados por Lai et al. en Hong Kong, Uemura et al. en Toyko y Pathai et al. en Mumbai con prevalencias de 19.2%, 10.6% y 8.7% (95% IC:4.1-13.3%) respectivamente.^{259 260 261} Los pocos estudios realizados en Latinoamérica muestran una gran disparidad de la prevalencia, que varía desde 0.67 a 10%.^{262 263}

Respecto a la retinitis por toxoplasma, la literatura científica estima que ésta se presenta en el 1% de los casos de SIDA en E.E.U.U., en el 3-4% en España o Francia y en más del 8% en Brasil.²⁶⁴ Estos datos son equiparables con nuestros resultados.

Es interesante observar que en nuestro estudio la retinitis por toxoplasma y la retinitis por CMV se presentaron en igual frecuencia, hecho que discrepa con respecto a hallazgos presentados por autores estadounidenses y asiáticos. Sin embargo, conforme a los resultados de Hardyc et al. y de Cox et al. la toxoplasmosis ocular representa la segunda complicación intraocular infecciosa en frecuencia en pacientes con SIDA en Hispanoamérica, detrás de la retinitis por CMV.^{265 266}

A la hora de explicar la variabilidad entre nuestros resultados y algunos estudios, en primer lugar hay que considerar como posible el hecho de que las diferentes tasas de prevalencia obtenidas en poblaciones heterogéneas se deban a que realmente existe una morbilidad ocular diferente entre ellas. Esta conclusión también se desprendió del estudio multicéntrico realizado en 2 cohortes de pacientes antes de iniciar la TARMA en India (Mumbai) y en Sudáfrica (Capa Town) durante el año 2011. Sus resultados sugieren que la prevalencia de las manifestaciones oculares relacionadas con el VIH es significativamente mayor en la India (17.5%) que en la población africana (12.1%) y que su espectro es diferente.²⁶⁷

Esta hipótesis se vería apoyada por varios hechos. Es evidente la gran influencia que ejercen los factores geográficos, socioeconómicos y sanitarios en la tasa de exposición a los factores de riesgo y en el desarrollo de las enfermedades. Tal es el caso de la seroprevalencia del CMV, que varía entre 20-100% de la población adulta, siendo mayor en Africa y Asia y que se correlaciona de manera inversa con el nivel de desarrollo socioeconómico del país, el grado de hacinamiento y los índices de educación²⁶⁸; y de la toxoplasmosis, con tasas más elevadas en lugares con mayor ingesta de carne cruda o de leche no pausterizada.²⁶⁹ La elevada morbilidad de tales entidades en varios países en vías de desarrollo también puede atribuirse, en parte, a los precarios servicios básicos, al alto costo sanitario y escasez de fármacos.

Las diferencias genéticas, las diferencias de los niveles virales y la presencia de factores oftálmicos del huésped son posibles explicaciones de la disparidad en la prevalencia de estas enfermedades entre regiones. La ausencia de reportes hasta la actualidad que demuestren diferencias geográficas en la epidemiología de la enfermedad extraocular sistémica por CMV, prueba la existencia de ciertos factores oculares responsables de la variabilidad en la frecuencia de la retinitis causada por este agente.^{270 271}

Sin embargo, las diferencias de las tasas obtenidas entre distintas poblaciones podrían en nuestro caso deberse no solo a la presencia de factores geográficos, socioeconómicos, sanitarios, entre otros, sino también a diferencias metodológicas en la realización de los estudios que no son despreciables.

Entre los aspectos metodológicos más importantes que pueden explicar parte de la variabilidad en los resultados destacan diferencias en el diseño del estudio, en el tipo de muestreo, en la selección de los pacientes, en el lugar de muestreo, en las variables estudiadas y en los métodos diagnósticos empleados. En contraposición con nuestro estudio, la mayor parte de los trabajos citados: fueron longitudinales prospectivos o retrospectivos; emplearon un muestreo aleatorio simple o estratificado por conteo de LTCD4+ o estadio clínico del VIH/SIDA; incluyeron a pacientes con un mayor grado de deterioro inmunológico manifiesto por las medias más bajas del conteo de LTCD4+, o exclusivamente a aquellos con sintomatología ocular, o inmediatamente tras el inicio de la TARMA, los cuales pueden haber desarrollado URI; fueron realizados en centros oftálmicos de tercer nivel; investigaron adicionalmente las patologías que afectan al segmento anterior; y utilizaron otros métodos aparte de la oftalmoscopia indirecta para el diagnóstico (el test de Snellen, la tonometría, la biomicroscopía de segmento anterior y posterior, la tinción con fluoresceína, el Test de Schirmer, la oftalmoscopia directa, la perimetría, entre otros). El año de realización del estudio que determina diferentes grados de cobertura terapéutica y el ta-

maño muestral que varía enormemente en los diferentes estudios entre 100 a 2718 pacientes, son otros factores que influyeron en los resultados.

Otro hallazgo llamativo en nuestra población fue la ausencia de retinopatía asociada al VIH, pudiendo deberse al carácter transitorio de este hallazgo, que suele aparecer bruscamente y va atenuándose hasta desaparecer oftalmoscópicamente en 4-8 semanas sin dejar secuelas y a su dificultad diagnóstica, por cuanto es una patología poco conocida por los oftalmólogos y con un aspecto fundoscópico inespecífico. Con relación a esto, la mayor parte de la evidencia disponible afirma que en la era TARMA la retinopatía por VIH constituye la causa más frecuente de enfermedad del segmento posterior en pacientes VIH+ y se estima que del 50 al 70% de pacientes VIH+ desarrollarán eventualmente una complicación de este tipo.^{272 273 274 275} Algunos trabajos exponen datos contradictorios que aseveran que su frecuencia está disminuyendo y encuentran prevalencias del 5 %.^{276 277}

Destaca así mismo la ausencia de uveítis por reconstitución inmune (URI) en nuestros pacientes. Datos preliminares de cinco años del estudio LSOCA demuestran una tasa de URI por CVM de 0.017 por año-persona y una prevalencia del 0.6%.^{278 279} Otros artículos científicos reportan frecuencias variando desde menos del 5% a más del 60%, habiendo algunos investigadores que mantienen que todos los pacientes con retinitis por CMV y niveles crecientes de LTCD4+ desarrollarán eventualmente esta complicación.²⁸⁰

La explicación a esta discrepancia en los resultados de nuestro trabajo puede estar en varias circunstancias. Primero hay que considerar la dificultad que representa el identificar la inflamación de la cámara anterior y la vitritis, características diagnósticas de la URI, exclusivamente a través de la oftalmoscopia indirecta. Otras posibles causas son diferencias en los criterios diagnósticos, en los métodos y en las tasas de exposición a los factores considerados de riesgo para URI (distinta extensión y localización de las lesiones de

retinitis por CMV en los pacientes, diferente proporción de pacientes que han abandonado el tratamiento contra la retinitis por CMV o que recibieron tratamiento con cidofovir intravítreo, diferencias en el tiempo de instauración de la TARMA tras el diagnóstico y tratamiento de la retinitis por CMV)²⁸¹. No hay datos que refuten o afirmen las siguientes hipótesis: pueden existir variaciones en la cantidad de material antigénico en ojos de diferentes pacientes, diversas cadenas de los virus son capaces de provocar diferentes grados de inflamación, puede haber diferencias en el número de clonas de linfocitos capaces de responder al CMV, aun con contajes similares de linfocitos T CD4+.²⁸²

El resto de frecuencias estimadas resultaron coherentes con la literatura revisada.

Un paciente del estudio presentó retinitis herpética, dato extrapolable a lo encontrado por múltiples series.^{283 284}

En nuestro estudio no encontramos ningún caso de coroiditis por: *P. jiroveci*, *C. neoformans*, *H. capsulatum*, sifilítica, ni por MAI. Este resultado está en la misma línea de otros trabajos: Gharai et al. y Pathai et al. tampoco hallaron estas patologías en su serie. Jabs et al. observaron una prevalencia de coroiditis por *P. jiroveci* y de corioretinitis sifilítica del 0.1% y de coroiditis por *criptococo* del 0.4%. Adicionalmente, las coroiditis por *H. capsulatum* y por MAI son extremadamente infrecuentes, habiéndose descrito casos aislados en la literatura médica, mayoritariamente en autopsias.^{285 286 287}

Aun cuando la tuberculosis fue la enfermedad sistémica oportunista más frecuente en los pacientes del estudio (18%) y lo es a nivel del Ecuador y otros países en vías de desarrollo,²⁸⁸ resulta interesante que no encontramos ningún caso de tuberculosis ocular. La bibliografía reporta resultados similares con tasas de prevalencia entre 0-10.5%.^{289 290}

Tabla 20: Comparación de los hallazgos oftálmicos de diferentes estudios en relación a la patología ocular en pacientes con VIH.

Autor (año) Lugar	Chediak (2012) Quito	Jabs et al ²⁹¹ (2007) USA/ LSOCA □	Gharai et al ²⁹² (2008) New Delhi	Banker et al ²⁹³ (2008) India	Pathai et al ²⁹⁴ (2009) Mumbai	Álvarez et al ²⁹⁵ (2011) La Habana
No. Pacientes	100	1632	100	1286	149	148
Sexo (% masc.)	63	81	76	NA	69.8	84.45
Media de edad (años)	37.46	42	34	NA	36	32
Años de enfermedad	3.1	7.7	NA	NA	NA	NA
TARMA (%)	83	79.9	68	NA	0	NA
CD4+ actual MA • MG	313.17 266.85	164	194	33	180	NA
CD4+ mínimo MA • MG	195.68 158.06	30	NA	NA	NA	NA
ESTADIO SIDA (%)	64	100	60	NA	NA	50
<200 CD4+ (%)	56	58.9	58	NA	56	NA
AP OI sistémica (%)	38	41.1	84	NA	53	NA
OCULARES						
Patología ocular en cualquier seg.(%)	NE	NA	45	NA	17.5	43.92
SEG. POSTERIOR (%)	5	NA	NA	NA	NA	12.14
R. CMV (%)	3	22.1	20	24	8.7	0.67
URI (%)	0	≤0.6	5	NA	NA	0.67
R. Toxoplasma (%)	3	0.3	0	NA	NA	0
R. Herpes (%)	1	0.4	3	2	NA	0
Sífilis ocular (%)	0	0.1	0	1.4	NA	0
C. Criptococo (%)	0	0.4	NA	NA	NA	0
C. P. jiroveci (%)	0	0.1	NA	NA	NA	0
Tb. ocular (%)	0	≤0.6	2	5	2.7	0
Retinopatía x VIH (%)	0	NA	11	16	4.7	10.8
Neurooftalmológica (%)	0	NA	12	8	1.2	NE
SEG. ANTERIOR (%)	NE	NA	7	13.3	1.2	31.7

(•) = Se expresa la media aritmética (MA) en células/ml. (□) = se expresa la media geométrica (MG) calculada en base al logaritmo natural. NA: datos no disponibles, NE: no se estudió, AP OI: Antecedente de infección oportunista, Seg: segmento, R: retinitis, C: coroiditis, TB: tuberculosis, URI: uveítis por reconstitución inmune.. (□)=Datos del reclutamiento del estudio LSOCA (Longitudinal Study of the Ocular Complications of AIDS) conducido por National Eye Institute, con 1632 pacientes hasta el 2007 y para 2718 para el 2008

Fuente: Chediak C. Ojo y VIH. 2012

Algunos factores parecen tener un papel fundamental en el desarrollo y mantenimiento de la patología ocular oportunista, tal cual constatamos en el presente estudio.

Es ampliamente aceptado que la expresión clínica de las infecciones oportunistas oculares se relaciona directamente con el grado de inmunodeficiencia. El presente estudio arroja resultados similares, aunque no pudimos establecer la independencia de esta asocia-

ción de otros factores. Se encontró una prevalencia de retinopatía oportunista significativamente mayor en pacientes con: contajes de LTCD4+ mínimos <100 células/ml en comparación con pacientes con contajes ≥ 100 /ml (17.2% y 0% respectivamente) y en pacientes con contajes de LTCD4+ al corte del estudio <100/ml en comparación con pacientes con contajes ≥ 100 /ml (28.6 % y 3.2% respectivamente). Se estableció que los pacientes con contajes de LTCD4+ <100/ml tienen 12 veces más riesgo de desarrollar cualquier retinopatía oportunista que aquellos con contajes superiores a este valor. En nuestro estudio, la media del contaje de LTCD4+ mínimos y al momento del estudio de los pacientes con retinopatía oportunista fue de 46.4 células/ml (MG: 42.64) y de 224.6 células/ml (MG: 169.35) respectivamente y de los pacientes sin patología ocular fue de 203.54/ml (MG: 147.56) y de 317.75/ml (MG: 275.06) respectivamente

Múltiples líneas de investigación comprueban esta relación entre el bajo contaje de linfocitos T CD4+ y la presencia de retinopatía oportunista. Jabs et al. en el estudio LSOCA observaron que las medias de los contajes de LTCD4+ mínimos y de LTCD4+ al reclutamiento fueron más bajas en los pacientes con retinitis por CMV (LTCD4+ mínimos:10 y LTCD4+ al reclutamiento:140 células/ml) y en los pacientes con otras afecciones oculares oportunistas (22 y 78 células/ml respectivamente) que en los pacientes sin patología ocular (42 y 178 células/ml respectivamente). Pathei et al. hallaron que la prevalencia de patología ocular relacionada al VIH fue del 23.4% (95% IC:14.5-33.1%) en pacientes con contajes de LTCD4+< 200 células/ml comparada con 9.2% (95% IC: 2.0-16.4%) en aquellos con contajes superiores a este valor. Un contaje de LTCD4+< 100 células/ml estuvo presente en el 76.9% de los pacientes con retinopatía oportunista y aumentó 6 veces el riesgo de padecerla.

En cuanto a poder establecer medias del contaje de linfocitos T CD4+ de acuerdo a la retinopatía oportunista encontrada disponemos de un número mínimo de pacientes con

estas patologías para realizar cualquier análisis exhaustivo. Sin embargo, un buen número de estudios epidemiológicos han encontrado medias del conteo de LTCD4+ en los pacientes con las diferentes patologías similares a las de la siguiente publicación: de 43 células/ml en la coroiditis tuberculosa, de 46 células/ml en la retinopatía asociada al VIH, de 75 células/ml en la retinitis por CMV activa, de 129 células/ml en la necrosis retineana aguda, de 140 células/ml en la URI y de 228 células/ml en la retinitis por CMV antigua.²⁹⁶

Estadísticamente considerado como altamente significativo también fue el antecedente o la concurrencia de infección oportunista extraocular. En este aspecto, resulta interesante pero previsible que los pacientes con retinopatía oportunista padecieran de OIs en mayor proporción que aquellos sin patología ocular (100% vs 34.7% respectivamente). Esta conclusión también se desprendió del estudio LSOCA.²⁹⁷

De todas las enfermedades oportunistas, hallamos significancia estadística solamente en la toxoplasmosis cerebral o diseminada, la candidiasis orofaríngea o traqueobronquial y la infección extraocular por CMV. Resulta evidente que la infección extraocular por CMV y la toxoplasmosis cerebral aumenten el riesgo de padecer retinitis por estos mismos agentes, por cuanto se conoce que estas dos retinitis ocurren principalmente tras la diseminación del microorganismo desde un foco infeccioso no ocular vía hematógena y/o neural.²⁹⁸

Sin embargo es llamativa la asociación encontrada entre el antecedente o concurrencia de candidiasis muco-cutánea o traqueo-bronquial y la retinopatía oportunista. Desde luego, debido a las limitaciones ya expuestas de nuestro estudio, no podemos afirmar de manera concluyente que el padecer candidiasis diseminada sea un factor de riesgo independiente para retinopatía oportunista sin descartar que este resultado sea simplemente producto de la presencia de factores de confusión. Pero en el caso de confirmarse esta asociación, podría tener relación con el mayor deterioro del sistema inmunitario en personas con esta patología.

Otro predictor importante de la presencia de retinopatía oportunista resultó el deterioro visual autopercebido de instauración reciente o posterior al diagnóstico de VIH. En efecto, esta variable ha demostrado en el presente estudio estar fuertemente asociada tanto a la existencia de patología ocular relacionada al VIH como a la extensión de la misma. Evidentemente la agudeza visual autopercebida como buena o algún grado de deterioro visual es un hallazgo muy inespecífico y muy probablemente estará presente en un amplio rango de patologías oculares no relacionadas al VIH, pero lo simple de la pregunta y el nulo coste que representa debe hacernos reflexionar sobre su utilidad como un dato más a la hora de aproximarnos a un diagnóstico individual.

Existe discrepancia en relación a esto en la literatura. Jabs et al. comprobaron que los pacientes con enfermedades oculares relacionadas al VIH obtuvieron scores significativamente más bajos en el cuestionario del funcionamiento visual-25 (VFQ-25), que incluye preguntas acerca del estado de salud general y visual (visión de lejos y de cerca), de la dificultad para realizar las actividades diarias y de los problemas visuales autopercebidos.²⁹⁹ Asimismo, en otro estudio, los mismos autores detectaron objetivamente deterioro visual en el ojo menos afectado (<20/40) en el 9.2% de los pacientes con retinitis por CMV, en el 41.4% de los pacientes con otras infecciones oculares oportunistas y solo en el 6.6% de los pacientes sanos.³⁰⁰ En contraposición, el estudio publicado por Pathai, et al. 2009 concluyó que los síntomas visuales no son predictores independientes de enfermedad ocular oportunista y aún cuando la especificidad para retinopatía asociada al VIH fue alta (92%; 95%IC: 86.1-96.3%), la sensibilidad y el valor predictivo positivo resultaron muy bajos (7.7%; 95% IC: 1.3-26.6% y 18%; 95%IC: 3.2-52.2% respectivamente), por lo que resaltan la importancia de un screening visual previo al inicio de la TARMA.³⁰¹

Aún cuando la enfermedad ocular oportunista fue más frecuente en aquellos en estadio de SIDA que en los pacientes VIH seropositivos asintomáticos, en nuestro estudio el es-

tadio clínico de la enfermedad no mostró una asociación estadística significativa con la presencia de patología ocular oportunista. Otros trabajos llegan a encontrar significancia en tal asociación.^{302 303}

No se encontró asociación significativa de la carga viral con la presencia de retinopatía oportunista. Aunque los pacientes con patología ocular en nuestro estudio tuvieron medias más altas de la carga viral al corte del estudio y sobretodo de la carga viral máxima durante la enfermedad que aquellos sin esta, no encontramos diferencias significativas. Efectivamente, en los artículos publicados este factor no muestra asociación con la presencia de retinopatía oportunista. Así, uno de los estudios epidemiológicos más ambiciosos desde el punto de vista del número de sujetos incluidos, el ya mencionado LSOCA, al dividir su población en tres grupos (grupo1: sin complicaciones oculares, grupo 2: con retinitis por CMV, grupo 3: con otras complicaciones oculares mayores) no evidenció diferencias significativas en la carga viral al reclutamiento entre grupos. Encontró, sin embargo, una diferencia modesta de 1-log10 de la máxima carga viral durante la enfermedad entre grupos.³⁰⁴

Solo el estudio de Hsu et al, en el que analizaron los niveles de RNA del VIH en el plasma y en los fluidos oculares de pacientes con SIDA y manifestaciones oftálmicas, encontraron niveles más elevados de RNA tanto en el plasma como en el humor acuoso de los pacientes con retinopatía oportunista en comparación con aquellos con retinopatía asociada al VIH. Adicionalmente demostraron una relación directa entre la mejoría en la clínica ocular y la disminución de los niveles de carga viral en el humor acuoso 4-8 meses después del inicio de la TARMA.³⁰⁵

Similar a los trabajos citados anteriormente, en nuestro estudio no se encontró ninguna relación entre la presencia de retinopatía oportunista y las variables demográficas o del estilo de vida.^{306 307}

En nuestro estudio, tampoco se encontró diferencias significativas entre el grupo de pacientes con y sin retinopatía oportunista en relación al antecedente de ITS o de patología ocular previa al diagnóstico del VIH. No se halló bibliografía en cuanto a esto.

No se comprobó diferencias en ninguna de las variables terapéuticas (uso o no de TARMA, esquema, tiempo de tratamiento, interrupción, falla terapéutica) entre los dos grupos. Respecto a la TARMA existen datos contradictorios en las referencias internacionales. En la misma línea con nuestro estudio, los autores del estudio LSOCA concluyeron que aunque la proporción de pacientes que recibían TARMA al momento de la realización de su estudio fue significativamente menor en el grupo de pacientes con patología ocular, resultó similar entre los grupos en los meses previos a este. En otro estudio realizado en Hong Kong, de los 12 pacientes que desarrollaron retinitis por CMV en los seis meses a 4 años de seguimiento, 11(92%) habían estado recibiendo TARMA en los últimos 6 meses y 3 (25%) tenían conteos de LTCD4+ >100 células/ml.³⁰⁸

Ciertos hechos pueden justificar tales hallazgos: En primer lugar es ampliamente aceptado que tras el inicio de la TARMA se requiere un periodo de seis meses hasta que se logre su eficacia máxima, en especial si el conteo de LTCD4+ inicial es muy bajo. Este retraso puede deberse al tiempo que necesitan LTCD4+ en recuperar sus funciones.³⁰⁹ Otros posibles factores pueden ser el aumento en la frecuencia de la resistencia a la TARMA y la muy mermada inmunidad de los pacientes por el retraso en el diagnóstico y tratamiento del VIH.

Sin embargo, es innegable que la introducción TARMA, ha provocado un drástico declive en la incidencia de las infecciones oportunistas oculares y lo sigue haciendo, hecho respaldado por numerosos estudios realizados en todo el mundo.^{310 311}

Con respecto a la profilaxis primaria con TMP-SMX, no encontramos un efecto protector de este fármaco contra las infecciones oportunistas extraoculares, lo cual resulta fácilmente comprensible si consideramos que el TMP-SMX es útil solamente en la profilaxis contra *P. Jiroveci* y *T. gondii*,³¹² más no en la prevención de las otras patologías encontradas en nuestra población (retinitis por CMV y herpética), para las cuales no existe profilaxis.

En la presente investigación concluimos que:

- La prevalencia global de las infecciones oculares oportunistas del segmento posterior obtenida en nuestro estudio (5%) está dentro del rango demostrado en la literatura disponible.
- En la población de estudio la retinitis por toxoplasma se presentó con la misma frecuencia que la retinitis por CMV (cada una de ellas con una prevalencia del 3%), siendo estas dos las patologías infecciosas más comunes del segmento posterior.
- Con excepción de un caso de retinitis herpética, no encontramos ninguna otra infección ocular oportunista.
- Es frecuente que coexistan dos infecciones oculares oportunistas en un mismo individuo y que el compromiso sea bilateral.
- La presentación de las patologías oculares oportunistas está relacionada con una inmunodepresión severa, determinada por contajes de LTCD4+<100 células/ml y el antecedente o concurrencia de infecciones oportunistas extraoculares (particularmente de la toxoplasmosis cerebral, la infección por CMV y la candidiasis orofaríngea o traqueobronquial) y con la autopercepción de deterioro en la agudeza vi-

sual de instauración reciente. Sin embargo, no pudimos establecer la independencia de esta asociación de otros factores.

- Los pacientes con contajes de LTCD4+ <100/ml tienen 12 veces más riesgo de desarrollar cualquier retinopatía oportunista que aquellos con contajes superiores a este valor.
- La presentación de las patologías oculares oportunistas no está relacionada con las características demográficas, del estilo de vida, antecedente de ITS, terapéuticas, ni la carga viral.

Por los argumentos expuestos y la significancia clínica de nuestros hallazgos, nos permitimos realizar las siguientes recomendaciones:

- Se requiere de más estudios acerca de estas entidades en poblaciones mayores, con otro tipo de diseño (cohorte, caso- control) y a nivel nacional, para conocer la prevalencia real, obtener una perspectiva global, determinar la independencia de las asociaciones encontradas y establecer una información más rigurosa en favor de la causalidad y del riesgo.
- De la misma forma, se requiere de más investigaciones que evalúen la validez, la sensibilidad y la especificidad de los síntomas oculares como predictores de enfermedades oculares asociadas al VIH.
- La atención médica de los pacientes VIH+ debe incluir: (1) la interrogación periódica acerca de cambios en la agudeza visual autopercebida y presencia de miodesopsias; (2) la realización de oftalmoscopia directa por parte del médico general a aquellos pacientes con síntomas oculares; (3) en escenarios donde es posible, la consulta oftalmológica con realización de oftalmoscopia indirecta tras el diagnóstico de VIH y previo al inicio de TARMA, como lo recomienda la literatura mundial.

- En entornos donde no es posible la evaluación oftalmológica especializada de todos los pacientes VIH+, ésta junto con la oftalmoscopia indirecta deben ser priorizadas para los pacientes con: (1) deterioro inmunológico avanzado, manifestado por un conteo de LTCD4+ < 100+; (2) antecedentes o que padecen infecciones oportunistas; (3) síntomas visuales o deterioro de la agudeza visual reciente o posterior al diagnóstico de VIH y (4) hallazgos sospechosos en la oftalmoscopia directa realizada por el médico general.
- Se requiere de estrategias de tamizaje a nivel nacional para poblaciones con factores de riesgo de retinopatía oportunista, así como guías de abordaje y tratamiento de estas condiciones.
- Los oftalmólogos deben ser instruidos acerca de las particularidades en la presentación de las retinitis y las coroiditis en los pacientes VIH+.
- Los pacientes con VIH deben ser informados por los médicos acerca de la existencia de estas entidades y la importancia de acudir inmediatamente a un facultativo ante la presencia de síntomas visuales (dolor ocular, ojo rojo, visión borrosa, miodesopsias, fotofobia y disminución de la agudeza visual).
- Es trascendente la difusión de la investigación en la comunidad médica para conseguir el diagnóstico temprano de las infecciones oculares oportunistas, la referencia oportuna de los pacientes afectados a centros de salud especializados en el manejo integral del VIH y el tratamiento apropiado.

ANEXOS

Anexo 1: Cálculo de la muestra.	93
Anexo 2: Consentimiento informado.	94
Anexo 3: Encuesta.....	95
Anexo 4: Clasificación de la infección por VIH y criterios de definición del SIDA para adultos y adolescentes mayores de 13 años (CDC 1993).....	98
Anexo 5: Clasificación de los fármacos antirretrovirales.	100
Anexo 6: Capacidad visual medida según los niveles funcionales establecidos por Barraga.....	100

ANEXOS

Anexo 1: Cálculo de la muestra.

La muestra ha sido calculada en base a la siguiente fórmula:

$$n = t^2 \times \frac{p(1-p)}{m^2}$$

Donde:

n: Tamaño de la muestra

t: Indicador de intervalo de confianza, igual a 95% (1.96)

p: Proporción estimada de riesgo de padecer retinitis por CMV, igual al 6% (0.06) ³¹³

m: Error estándar de 5% (0.05)

$$n = \frac{(1.96 \times 1.96) \times 0.06(1 - 0.06)}{(0.05 \times 0.05)} = \frac{3.8416 \times 0.0564}{0.0025}$$

$$n = \frac{0.216666}{0.0025} = 86,6664 = \mathbf{87 \text{ pacientes}}$$

Anexo 2: Consentimiento informado.

ID /_/_/_/_/

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo,..... he recibido la información suficiente y pertinente de los objetivos de investigación: "PREVALENCIA DE INFECCIONES OCULARES OPORTUNISTAS EN EL SEGMENTO POSTERIOR MEDIANTE LA OFTALMOSCOPIA INDIRECTA Y SU RELACION CON EL ESTADO CLÍNICO–INMUNOLOGICO, EN PACIENTES CON VIH EN LA UAIPVV-HEG, QUITO 2011". El médico responsable de mi participación me ha garantizado la confidencialidad de la información que de mi obtenga la cual será utilizada exclusivamente para los objetivos de la citada investigación. Podré abandonar este estudio en cualquier momento, sin que ello tenga repercusión alguna sobre mi persona. Entiendo que este estudio no implica ningún tipo de intervención sobre mi situación de salud.

Para constancia de lo mencionado, firmo este CONSENTIMIENTO INFORMADO

Paciente:.....

CI:.....

Anexo 3: Encuesta.

ENCUESTA

- Nombre y apellido: _____ historia clínica: _____
1. Sexo: _____
 2. Edad: _____
 3. Ciudad en la que vive: _____
 4. ¿Vive ocasionalmente en algún lugar, donde? _____
 5. ¿En qué trabaja? _____
 6. Marque su nivel de estudio:
 - a. analfabeto
 - b. primaria incompleta
 - c. primaria completa
 - d. secundaria incompleta
 - e. secundaria completa
 - f. superior
 7. Marque su estado civil:
 - a. soltero
 - b. unión libre
 - c. casado
 - d. separado
 - e. divorciado
 - f. viudo
 8. Marque con respecto a la posesión de animales en su casa:
 - a. no
 - b. perro
 - c. gato
 - d. pájaros de jaula
 - e. otros. Cuáles: _____
 9. ¿Viaja frecuentemente a la costa (más de 2 veces por año)?
 - a. si
 - b. no
 10. ¿Fuma?
 - a. si
 - b. no
 11. ¿A qué edad tuvo su primera relación sexual? _____
 12. ¿Con cuántas parejas ha tenido relaciones sexuales? _____
 13. Marque con respecto a su preferencia sexual :
 - a. homosexual
 - b. bisexual
 - c. heterosexual
 14. ¿Hace cuánto tiempo le diagnosticaron VIH? _____

15. ¿Ha tenido usted alguna infección de transmisión sexual diferente del VIH?
- si Cuál: _____
 - no
16. ¿Ha tenido usted alguna infección oportunista (previa explicación)?
- si Cuál: _____
 - no
17. ¿Ha padecido de síndrome de consumo?
- si
 - no
18. ¿Ha padecido de síndrome de reconstitución inmune?
- si
 - no
19. ¿Ha faltado usted a alguna consulta del dr. Cevallos?
- si Cuántas veces _____
 - no
20. ¿Le han diagnosticado antes de alguna enfermedad ocular?
- si Cuál: _____
 - no
21. ¿Usaba lentes antes de que le diagnosticaran VIH?
- si
 - no
22. Si compara su agudeza visual actual con aquella antes del diagnóstico de VIH, considera que esta:
- bien o igual**
 - discapacidad visual moderada:** puede realiza tareas visuales similares a las que realizan las personas de visión normal con el empleo de ayudas especiales e iluminación adecuada
 - discapacidad visual severa:** realiza tareas visuales con inexactitud, requiriendo adecuación de tiempo, ayudas y modificaciones.
 - discapacidad visual profunda:** tiene dificultad para realizar tareas visuales gruesas, y le es imposible hacer tareas que requieren visión de detalle.
 - ceguera:** carece de visión , solo percibe luz, le es imposible realizar tareas visuales
23. ¿Está recibiendo tratamiento antirretroviral? si responde afirmativo en esta pregunta responda preguntas 22, 23 y 24.
- si.
 - no
24. ¿Qué tratamiento antirretroviral está tomando? _____
25. ¿Cuánto tiempo ha recibido tratamiento antirretroviral? _____
26. ¿Ha interrumpido sin indicación médica el tratamiento antirretroviral?
- si
 - no

PARA LLENAR Y CORROBORAR CON LA HCL

27. Tiempo de diagnóstico de VIH : _____
28. Carga viral máxima: _____
29. Carga viral actual: _____
30. Contaje mínimo de LTCD4+: _____
31. Contaje de LTCD4+ actual: _____
32. Recibe TARMA:
- si.
 - no
33. Esquema de TARMA: _____

34. Tiempo de TARMA: _____
35. Interrupciones de TARMA:
- c. si
 - d. no
36. Falla terapéutica:
- a. si
 - b. no
37. Antecedentes de infecciones de transmisión sexual:
- a. si Cuál: _____
 - b. no
38. Antecedentes de síndrome de reconstitución inmune:
- a. si
 - b. no
39. Antecedentes de síndrome de consumo:
- a. si
 - b. no
40. Antecedentes de infección oportunista:
- a. si Cuál : _____
 - b. no
41. Tratamiento de infección oportunista:
- a. si
 - b. no
42. Profilaxis primaria para infección oportunista
- a. si Cuál : _____
 - b. no

HALLAZGOS Y DIAGNÓSTICO TRAS LA REALIZACIÓN DEL FONDO DE OJO:

Anexo 4: Clasificación de la infección por VIH y criterios de definición del SIDA para adultos y adolescentes mayores de 13 años (CDC 1993).

Definición SIDA: Paciente VIH+ con un recuento de linfocitos T CD4+ < 200 células/ml o paciente VIH+ que padece o ha padecido una de las enfermedades asociadas con el VIH de la categoría C

Categorías:

		CATEGORÍAS CLÍNICAS	
CATEGORÍAS SEGÚN LA CIFRA DE LTCD4+	A	B	C
≥500/ml (≥29%)	A1	B1	C1
200-499/ml (14-28%)	A2	B2	C2
<200/ml (<14%)	A3	B3	C3

CATEGORÍAS CLÍNICAS DE LA INFECCIÓN POR EL VIH
<p>Categoría A</p> <p>Uno o varios de los cuadros enumerados a continuación en un adolescente o un adulto (>13 años) con infección por el VIH comprobada. No deben haberse producido cuadros pertenecientes a las categorías B o C:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infección asintomática por el VIH • Linfadenopatía generalizada persistente • Infección aguda (primaria) por el VIH con enfermedad acompañante o antecedentes de infección aguda por el VIH
<p>Categoría B</p> <p>Aparición en un adolescente o adulto con infección por el VIH de cuadros sintomáticos que no están incluidos en los cuadros recogidos en la categoría C y que cumplen al menos uno de los siguientes criterios: 1) cuadros atribuidos a la infección por el VIH o que indican un defecto de la inmunidad celular o 2) cuadros cuya evolución clínica o sus necesidades terapéuticas están complicadas por la infección por VIH, en opinión del médico. Entre los ejemplos posibles se encuentran (aunque no se limitan a ellos) los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Angiomatosis bacilar • Candidosis bucofaríngea (muguet) • Candidosis vulvovaginal; persistente, frecuente o que responde mal al tratamiento • Displasia cervicouterina (moderada o intensa)/carcinoma <i>in situ</i> • Síntomas consuntivos; fiebre (38.5°C) o diarrea de más de un mes • Herpes zoster (mínimo dos episodios distintos o uno que afecte a más de un dermatoma) • Púrpura trombocitopénica idiopática • Listeriosis • Enfermedad inflamatoria pélvica, sobre todo complicada con abscesos tuboováricos • Neuropatía periférica • Leucoplasia vellosa bucal
<p>Categoría C:</p> <p>Situaciones clínicas diagnósticas de SIDA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Candidiasis traqueal, bronquial o pulmonar. • Candidiasis esofágica. • Carcinoma invasor de cérvix□ • Retinitis por citomegalovirus • Enfermedad por CMV ((no hepática, esplénica o ganglionar) • Coccidioidomicosis diseminada o extrapulmonar□

- Criptococosis extrapulmonar
- Criptosporidiasis intestinal crónica (con diarrea de más de un mes).
- Encefalopatía por VIH.
- Wasting syndrome (síndrome de consunción) ☐
- Herpes simple: úlcera mucocutánea de más de 1 mes o bronquitis, neumonía o esofagitis de cualquier duración
- Histoplasmosis diseminada o extrapulmonar ☐
- Isosporidiasis intestinal crónica (>1 mes) ☐
- Sarcoma de Kaposi
- Linfoma de Burkitt o equivalente
- Linfoma inmunoblástico o equivalente
- Linfoma cerebral primario
- Infección por *Mycobacterium avium-intracellulare* o *Mycobacterium kansasii* diseminada o extrapulmonar
- Tuberculosis pulmonar, extrapulmonar o diseminada ☐
- Infección por otras micobacterias, diseminada o extrapulmonar
- Neumonía por *Pneumocystis jiroveci*
- Neumonía bacteriana recurrente ☐
- Nocardiosis*
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva.
- Sepsis recurrente por especies de *Salmonella* diferentes de *Salmonella typhi*. ☐
- Toxoplasmosis cerebral
- Estrongiloidosis extraintestinal

☐ Requiere serología positiva para el VIH

Anexo 5: Clasificación de los fármacos antirretrovirales.

CLASIFICACIÓN DE LOS FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES	
<i>Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido y de nucleótido (NRTIs)</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Abacavir (ABC) • Didanosina (ddl) • Emtricitabina (FTC) Lamivudina (3TC) • Estavudina (d4T) • Tenófovir (TDF) • Zalcitabina (ddC) • Zidovudina (ZDV, AZT) 	
<i>Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (NNRTIs)</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Delavirdine (DLV) • Efavirenz (EFV) • Nevirapina (NVP) • Rilpivirina (RPV) 	
<i>Inhibidores de la proteasa (IPs)</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Amprenavir (APV) • Atazanavir (ATV) • Darunavir (DRV) • Fosamprenavir (FPV) • Indinavir (IDV) • Lopinavir/ritonavir (LPV/r) • Nelfinavir (NFV) • Ritonavir (RTV) • Saquinavir (SQV) • Tipranavir (TPV) 	
<i>Inhibidores de fusión</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Enfuvirtide (T-20) 	
<i>Inhibidores de la integrasa (INSTI)</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Raltegravir (RAL) 	
<i>Antagonistas del correceptor CCR5</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Maraviroc (MVC) 	

Anexo 6: Capacidad visual medida según los niveles funcionales establecidos por Barraga.

- Ceguera: Carencia de visión o sólo percepción de luz. Imposibilidad de realizar tareas visuales.
- Discapacidad visual profunda: Dificultad para realizar tareas visuales gruesas. Imposibilidad de hacer tareas que requieren visión de detalle.
- Discapacidad visual severa: Posibilidad de realizar tareas visuales con inexactitudes, requiriendo adecuación de tiempo, ayudas y modificaciones.
- Discapacidad visual moderada: Posibilidad de realizar tareas visuales con el empleo de ayudas especiales e iluminación adecuada similares a las que realizan las personas de visión normal.

BIBLIOGRAFÍA.

- ¹ Pneumocystis pneumonia—Los Angeles, California. 1981. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1996; 45: 729-733.
- ² Holland G. Perspective Aids and Ophthalmology: the first quarter century. Am J of Ophthalmol 20; 145: 3-4.
- ³ Nasoodi A, Lim L T, Al-Ani A, Quah S, Dinsmore W. What you can see in your patient's eyes? Review of ocular manifestations of HIV in HAART era. Int J STD AIDS 2008; 19: 4-11
- ⁴ Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et. al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. N Engl J Med. 1998; 26; 338(13): 853-60.
- ⁵ Jabs DA, Van Natta ML, Holbrook JT et al. Longitudinal study of the ocular complications of AIDS. 2. Ocular examination results at enrollment. Ophthalmology 2007; 114: 787–93.
- ⁶ Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) and World Health Organization (WHO). Global summary of the AIDS epidemic; 2010
- ⁷ PNS. Ministerio de Salud Pública. Ecuador. 2010
- ⁸ Anthony S. Fauci, Eugene Braunwald, Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo. Principios de Medicina Interna de Harrison. 17ª edición, cap. 235
- ⁹ Kestelyn P.G., Cunningham E.T. Jr. HIV/AIDS and blindness. Bull Word Health Organ 2001; 79: 208-213.
- ¹⁰ Gonzalo Muñoz, Amparo Navea, Manuel Díaz. Sida en oftalmología. (Sitio en internet). Disponible en <http://www.oftalmo.com/sida/indice.htm>. Acceso el 22 de enero 2012.
- ¹¹ Engstrom RE, Holland GN. Chronic herpes zoster virus keratitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome. AmJ Ophthalmol 1988; 105: 556–558
- ¹² Rao NA, Zimmerman PL, Boyer D, et al. A clinical, histopathologic, and electron microscopic study of Pneumocystis carinii choroiditis. Am J Ophthalmol 1989; 107: 218–228.
- ¹³ McCannel CA, Holland GN, Helm CJ, et al. Causes of uveitis in the general practice of ophthalmology. UCLA Community-Based Uveitis Study Group. Am J Ophthalmol 1996; 121: 35– 46.
- ¹⁴ Jabs DA. Ocular manifestations of HIV infection. Trans Am Ophthalmol Soc.1995; 93: 623-683.
- ¹⁵ Holtzer CD, Jacobson MA, Hadley WK, Huang L, Stanley HD, Montanti R, et.al. Decline in the rate of specific opportunistic infections at San Francisco General Hospital, 1994-1997.AIDS. 1998; 2(14): 1931-3
- ¹⁶ Jabs DA, Van Natta ML, Holbrook JT, Kempen JH, Meinert CL, Davis MD. Longitudinal study of the ocular complications of AIDS: 1. Ocular diagnoses at enrollment. Ophthalmology. 2007; 114(4): 780-6.
- ¹⁷ Jabs DA, Van Natta ML, Holbrook JT et al. Longitudinal study of the ocular complications of AIDS. 2. Ocular examination results at enrollment. Ophthalmology 2007; 114: 787–93.

-
- ¹⁸ Uemura A, Yashiro S, Takeda N, Oka S. Ocular complications in patients with human immunodeficiency virus infection. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 2006; 110: 698–702
- ¹⁹ Gharai S, Venkatesh P, Garg S, Sharma SK, Gharai PG, Vohra R. Ophthalmic manifestations of HIV infections in India in the era of HAART: analysis of 100 consecutive patients evaluated at a tertiary eye care center in India. *Ophthalmic Epidemiol* 2008; 15: 264–71.
- ²⁰ Wang J, You Q, Yang H et al. Retinal findings in Chinese patients with HIV infection. *Ophthalmic Res* 2008; 40: 98–100.
- ²¹ Pathai S, Deshpande A, Gilbert C, Lawn SD. Prevalence of HIV-associated ophthalmic disease among patients enrolling for antiretroviral treatment in India: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis* 2009; 9: 158.
- ²² Cunningham ET, Margolis TP. Ocular manifestations of HIV infection. *N Engl J Med* 1998; 339:236–44
- ²³ Alay S Banker. Posterior segment manifestations of human immunodeficiency virus/ acquired immune deficiency syndrome. *Indian J Ophthalmol*. 2008; 56(5): 377–383.
- ²⁴ Akduman L., Pepose J.S. Anterior segment manifestations of acquired immunodeficiency syndrome. *Semin Ophthalmol* 1995; 10: 111-118.
- ²⁵ Cunningham E.T. Jr., Margolis T.P. Ocular manifestations of HIV infection. *N Engl J Med* 1998; 339: 236-244.
- ²⁶ Moraes H.V. Jr. Ocular manifestations of HIV/AIDS. *Curr Opin Ophthalmol* 2002; 13: 397-403.
- ²⁷ Vrabec T.R. Posterior segment manifestations of HIV/AIDS. *Surv Ophthalmol* 2004; 49: 131-157
- ²⁸ Ng, W.T, Versace P. Ocular association of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy and global perspective. *Clin Exp Ophthalmol* 2005; 33: 317-329.
- ²⁹ Akduman L, Pepose JS. Anterior segment manifestations of acquired immunodeficiency syndrome. *Semin Ophthalmol* 1995; 10: 111-8.
- ³⁰ Moraes H.V. Jr. Ocular manifestations of HIV/AIDS. *Curr Opin Ophthalmol* 2002; 13: 397-403.
- ³¹ Kronish J.W., Johnson T.E., Gilbert S.M, et al. Orbital infections in patients with human immunodeficiency virus infection. *Ophthalmology* 1996; 103: 1483-1492.
- ³² Akduman L., Pepose J.S. Anterior segment manifestations of acquired immunodeficiency syndrome. *Semin Ophthalmol* 1995; 10: 111-118.
- ³³ Alay S Banker, MS Posterior segment manifestations of human immunodeficiency virus/ acquired immune deficiency syndrome. *Indian J Ophthalmol*. 2008; 56(5): 377–383.
- ³⁴ Park KL, Marx JL, Lopez PF, Rao NA. Noninfectious branch retinal vein occlusion in HIV-positive patients. *Retina*. 1997;17: 162–4
- ³⁵ Vrabec T.R. Posterior segment manifestations of HIV/AIDS. *Surv Ophthalmol* 2004; 49: 131-157

-
- ³⁶ Rivero ME, Kuppermann BD, Wiley CA, Garcia CR, Smith MD, Dreilinger A, et al. Acquired immunodeficiency syndrome-related intraocular B-cell lymphoma. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 616-22
- ³⁷ Gray F, Chretien F, Vallat-Decouvelaere A.V., Scaravilli, F. The changing pattern of HIV neuropathology in the HAART era. *J Neuropathol Exp Neurol* 2003; 62: 429-440.
- ³⁸ Hoffman, Rockstroh, and Kamps, traducido al español Dr. Gustavo Reyes-Terán et al, *HIV Medicine* 2005 y Emmet T. Cunningham. Ocular manifestations of HIV. *T. N. England J.* 1995
- ³⁹ Jabs DA, Van Natta ML, Holbrook JT, Kempen JH, Meinert CL, Davis MD. Longitudinal study of the ocular complications of AIDS: 1. Ocular diagnoses at enrollment. *Ophthalmology.* 2007;114:780-786.
- ⁴⁰ Thorne JE, Jabs DA, Kempen JH, Holbrook JT, Nichols C, Meinert CL. Causes of visual acuity loss among patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Ophthalmology.* 2006; 113(8): 1441-5.
- ⁴¹ Hoffmann, Rockstroh, Kamps adaptado por Dr. Gustavo Reyes-Terán et al., Christian Hoffmann, *HIV Medicine*, M.D. University of Schleswig Holstein Infectious Diseases Outpatient Clinic Kiel Chemnitzstr, 2005
- ⁴² Pertel P, Hirschtick R, Phair J, Chmiel J, Poggensee L, Murphy R. Risk of developing cytomegalovirus retinitis in persons infected with the human immunodeficiency virus. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1992; 5(11): 1069-74
- ⁴³ Hoover DR, Peng Y, Saah A, Semba R, Detels RR, Rinaldo CR Jr, Phair JP. Occurrence of cytomegalovirus retinitis after human immunodeficiency virus immunosuppression.. *Arch Ophthalmol.* 1996; 114(7): 821-7
- ⁴⁴ Holbrook JT, Jabs DA, Weinberg DV, Lewis RA, Davis MD, Friedberg D. Visual loss in patients with cytomegalovirus retinitis and acquired immunodeficiency syndrome before widespread availability of highly active antiretroviral therapy. *Arch Ophthalmol.* 2003; 121(1): 99-107
- ⁴⁵ Goldberg DE, Smithen LM, Angelilli A, Freeman WR. HIV associated retinopathy in the HAART era. *Retina (The Journal of Retinal and Vitreous Diseases)* 2005; 25: 633-49
- ⁴⁶ Whitecup SM. Cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy. *JAMA* 2000; 283: 653-7
- ⁴⁷ Jabs DA, Van Natta ML, Holbrook JT, Kempen JH, Meinert CL, Davis MD. Longitudinal study of the ocular complications of AIDS: 1. Ocular diagnoses at enrollment. *Ophthalmology.* 2007; 114(4): 780-6.
- ⁴⁸ Jabs DA, Van Natta ML, Thorne JE, Weinberg DV, Meredith TA, Kuppermann BD, Sepkowitz K, Li HK. Course of cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy: 1. Retinitis progression. *Ophthalmology.* 2004; 111(12): 2224-31
- ⁴⁹ Thorne JE, Jabs DA, Kempen JH, Holbrook JT, Nichols C, Meinert CL. Causes of visual acuity loss among patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Ophthalmology.* 2006; 113(8): 1441-5.
- ⁵⁰ Thorne JE, Jabs DA, Kempen JH, Holbrook JT, Nichols C, Meinert CL. Incidence of and risk factors for visual acuity loss among patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Ophthalmology.* 2006; 113(8): 1432-40.

- ⁵¹ Jabs DA, Ahuja A, Van Natta M, Lyon A, Srivastava S, Gangaputra S Course of cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy: five-year outcomes. 2010
- ⁵² Kempen JH, Jabs DA, Wilson LA, Dunn JP, West SK, Tonascia J. Mortality risk for patients with cytomegalovirus retinitis and acquired immune deficiency syndrome. *Clin Infect Dis*. 2003; 15;37(10):1365-73.
- ⁵³ Wohl DA, Kendall MA, Owens S, Holland G, Nokta M, Spector SA, et. al , ACTG 379 Study Team. The safety of discontinuation of maintenance therapy for cytomegalovirus (CMV) retinitis and incidence of immune recovery uveitis following potent antiretroviral therapy. *HIV Clin Trials*. 2005; 6(3): 136
- ⁵⁴ Weinberg A, Tierney C, Kendall MA, Bosch RJ, Patterson-Bartlett J, Erice A, et. Al , AIDS Clinical Trials Group 360 Team. Cytomegalovirus-specific immunity and protection against viremia and disease in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 2006; 193(4): 488
- ⁵⁵ Jabs DA, Van Natta ML, Kempen JH, Reed Pavan P, Lim JI, Murphy RL, Hubbard LD. Characteristics of patients with cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Am J Ophthalmol*. 2002; 133(1): 48-61
- ⁵⁶ Puhan MA, Van Natta ML, Palella FJ, Addessi A, Meinert C Excess mortality in patients with AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy: temporal changes and risk factors. MEDLINE. 2010
- ⁵⁷ Jacobson MA, Maecker HT, Orr PL, et al.: Results of a cytomegalovirus (CMV)-specific CD8_/interferon-__ cytokine flow cytometry assay correlate with clinical evidence of protective immunity in patients with AIDS with CMV retinitis. *J Infect Dis* 2004; 189: 1362–1373.
- ⁵⁸ Fekrat S, Dunn J, Lee D, et al. Cytomegalovirus retinitis in HIV infected patients with elevated CD4+ counts. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 18-26
- ⁵⁹ España E, Díaz Llopis M. Citomegalovirus. En: J.Durán de la Colina, M.Díaz Llopis. Diagnóstico en uveítis. Ed. Jims. Barcelona 1995. 427-434
- ⁶⁰ Benson CA, Kaplan JE, Masur H, Pau A, Holmes KK, CDC, National Institutes of Health, Infectious Diseases Society of America. Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association/Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep*. 2004;53(RR-15):1.
- ⁶¹ Banker AS. Posterior segment manifestations of human immunodeficiency virus/acquired immune deficiency syndrome. *Indian J Ophthalmol*. 2008; 56(5):377-83.
- ⁶² Ortega-Larrocea G, Espinosa E, Reyes-Teran G. Lower incidence and severity of cytomegalovirus-associated immune recovery uveitis in HIV-infected patients with delayed highly active antiretroviral therapy.AIDS. 2005; 29; 19(7): 735-8.
- ⁶³ Wohl DA, Pedersen S, van der Horst CM. Routine ophthalmologic screening for cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2000; 15;23(5): 438-9.
- ⁶⁴ NiNi Tun, Nikolas London, Moe Kyaw Kyaw, Frank Smithuis, Nathan Ford, Todd Margolis,et al. CMV retinitis screening and treatment in a resource-poor setting: three-year experience from a primary care HIV/AIDS programme in Myanmar. *Journal of the International AIDS Society* 2011; 14: 41

-
- ⁶⁵ Essential Prevention and Care Interventions for Adults and Adolescents Living with HIV in Resource-Limited Settings. HIV/AIDS Programme: Strengthening health services to fight HIV/AIDS Geneva: World Health Organization Department of HIV/AIDS 2008; 1-110.
- ⁶⁶ Belanger F, Derouin F, Grangeot-Keros L, Meyer L . Incidence and risk factors of toxoplasmosis in a cohort of human immunodeficiency virus-infected patients: 1988-1995. HEMOCO and SEROCO Study Groups. Clin Infect Dis. 1999; 28(3):575.
- ⁶⁷ Aize Kijlstra Vincent N.A. Klaren. Toxoplasmosis, an overview with emphasis on ocular involvement. Ocular Immunology and Inflammation – 2002; 10(1): 1–26
- ⁶⁸ San-Andrés FJ, Rubio R, Castilla J, Pulido F, Palao G, de Pedro I, Costa JR, del Palacio A . Incidence of acquired immunodeficiency syndrome-associated opportunistic diseases and the effect of treatment on a cohort of 1115 patients infected with human immunodeficiency virus, 1989-1997. Clin Infect Dis. 2003; 36(9):1177.
- ⁶⁹ Rescigno R, Dinowitz M. Ophthalmic manifestations of immunodeficiency states. Clin Rev Allerg Immunol 2001;20:163–81
- ⁷⁰ C A Rodgers MRCP and J R W Harris FRCP Ocular toxoplasmosis in HIV infection. International Journal of STD & AIDS 1996; 7: 307- 309
- ⁷¹ Moorthy RS, Smith RE, Rao NA. Progressive ocular toxoplasmosis in patients with AIDS. Am J Ophthalmol 1993;115: 742± 7
- ⁷² Smith JR, Cunningham ET Jr. Atypical presentations of ocular toxoplasmosis. Curr Opin Ophthalmol. 2002; 13(6):387-92
- ⁷³ Holland GN, Engstrom RE Jr, Glasgow BJ, et al. Ocular toxoplasmosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Am J Ophthalmol. 1988;106:653-667
- ⁷⁴ Berger BB, Egwuagu CE, Freeman WR, et al. Miliary toxoplasmic retinitis in acquired immunodeficiency syndrome. Arch Ophthalmol 1993;111:373-376
- ⁷⁵ Moshfeghi DM, Dodds EM, Couto CA, Santos CI, Nicholson DH, Lowder CY, Davis JL .Diagnostic approaches to severe, atypical toxoplasmosis mimicking acute retinal necrosis. Ophthalmology. 2004;111(4):716.
- ⁷⁶ Pivetti-Pezzi P, Accorinti M, Tamburi S, et al. Clinical features of toxoplasmic retinochoroiditis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. Ann Ophthalmol 1994;26:73-84
- ⁷⁷ Moraes HV. Ocular manifestations of HIV/AIDS. Curr Opin Ophthalmol 2002;13:397–403
- ⁷⁸ Ng WT, Franzco PV. Ocular association of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy and the global perspective. Clin Exp Ophthalmol 2005;33:317–29
- ⁷⁹ Kramer M, Lynn W, Lighman S. HIV/AIDS and the eye. Hosp Med 2003;64:421–4
- ⁸⁰ Grossnicklaus HE, Specht CS, Allaire G, Leavitt JA. Toxoplasma gondii retinochoroiditis and optic neuritis in AIDS. Ophthalmology 1990;97:1342± 6

-
- ⁸¹ Grant IH, Gold JWM, Rosebaum M, et al. Toxoplasma gondii serology in HIV-infected patients: the development of central nervous system toxoplasmosis in AIDS. AIDS 1990;4:519-521
- ⁸² Guex-Crosier Y. Update on the treatment of ocular toxoplasmosis. Int J Med Sci. 2009;6(3):140-2.
- ⁸³ AU Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, Brooks JT, Pau A, Masur H . Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. MMWR Recomm Rep. 2009;58(RR-4):1.
- ⁸⁴ Cochereau-Massin I, LeHoang P, Lautier-Frau M, et al. Ocular toxoplasmosis in human immunodeficiency virus infected patients. Am J Ophthalmol. 1992;114:130-135
- ⁸⁵ Goldberg DE, Smithen LM, Angelilli A, Freeman WR. HIV associated retinopathy in the HAART era. Retina (The Journal of Retinal and Vitreous Diseases) 2005;25:633-49
- ⁸⁶ A Nasoodi, L T Lim MRCSEd , A Al-Ani FRCSG, S Quah W W Dinsmore. What you can see in your patient's eyes? Review of ocular manifestations of HIV in HAART era. International Journal of STD & AIDS 2008;19
- ⁸⁷ Moraes HV. Ocular manifestations of HIV/AIDS. Curr Opin Ophthalmol 2002;13:397-403
- ⁸⁸ Ng WT, Franzco PV. Ocular association of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy and the global perspective. Clin Exp Ophthalmol 2005;33:317-29
- ⁸⁹ Biswas J, Deka S, Padmaja S, Madhavan HN, Kumarasamy N, Solomon S. Central retinal vein occlusion due to herpes zoster as the initial presenting sign in a patient with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Ocul Immunol Inflamm 2001;9:125-30
- ⁹⁰ JC Richards, G Maartens, and AJ Davidse. Course and complications of varicella zoster ophthalmicus in a high HIV seroprevalence population (Cape Town, South Africa). Eye (2009) 23, 376-381
- ⁹¹ Veenstra J, Krol A, Praag RM, Frissen PH, Schellekens PT, Lange JM et al. Herpes zoster, immunological deterioration and disease progression in HIV-1 infection. AIDS 1995; 9(10): 1153-1158.
- ⁹² Guex-Crosier Y, Rochat C, Herbort CP. Necrotizing herpetic retinopathies. A spectrum of herpes virus-induced diseases determined by the immune state of the host. Ocul Immunol Inflamm. 1997; 5(4):259-65
- ⁹³ Liesegang TJ. Herpes zoster viral infection. Curr Opin Ophthalmol 2004; 15: 531-536.
- ⁹⁴ Engstrom RE, Holland GN, Margolis TP et al: The progressive outer retinal necrosis syndrome. A variant of necrotizing retinopathy in patients with AIDS. Ophthalmology 1994; 101: 1488-1502.
- ⁹⁵ Banker AS. Posterior segment manifestations of human immunodeficiency virus/acquired immune deficiency syndrome. Indian J Ophthalmol. 2008; 56(5):377-83.
- ⁹⁶ Rutzen AR, Ortego-Larrocea G, Dugel PU et al: Clinicopathologic study of retinal and choroidal biopsies in intraocular inflammation. Am J Ophthalmol. 1995; 119: 597-611.

-
- ⁹⁷ Engstrom RE Jr, Holland GN, Margolis TP, et al. The progressive outer retinal necrosis syndrome: A variant of necrotizing herpetic retinopathy in patients with AIDS. *Ophthalmology*. 1994; 1: 1488-1502.
- ⁹⁸ Kim SJ, Equi R, Belair ML, Fine HF, Dunn JP. Long-term preservation of vision in progressive outer retinal necrosis treated with combination antiviral drugs and highly active antiretroviral therapy. *Ocul Immunol Inflamm*. 2007; 5(6):425-7
- ⁹⁹ Ng WT, Franzco PV. Ocular association of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy and the global perspective. *Clin Exp Ophthalmol* 2005;33:317-29
- ¹⁰⁰ Kramer M, Lynn W, Lighman S. HIV/AIDS and the eye. *Hosp Med* 2003;64:421-4
- ¹⁰¹ Zambarakji HJ, Obi AA, Mitchell SM. Successful treatment of Varicella zoster virus retinitis with aggressive intravitreal and systemic antiviral therapy. *Ocul Immunol Inflamm* 2002;10:41-46
- ¹⁰² Kim SJ, Equi R, Belair ML, Fine HF, Dunn JP. Long-term preservation of vision in progressive outer retinal necrosis treated with combination antiviral drugs and highly active antiretroviral therapy. *Ocul Immunol Inflamm*. 2007; 15(6):425-7
- ¹⁰³ Kupperman BD, Quinceno JI, Wiley c, et al. Clinical and histopathologic study of varicella zoster virus retinitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol* 1994;118:589-600
- ¹⁰⁴ Duker JS, Blumenkranz MS. Diagnosis and management of the acute retinal necrosis (ARN) syndrome. *Surv Ophthalmol* 1991;35:327-343
- ¹⁰⁵ Holland GN and the Executive Committee of the American Uveitis Society: Standard diagnostic criteria for the acute retinal necrosis syndrome. *Am J Ophthalmol* 1994;117:663-667
- ¹⁰⁶ De Boer JH, Luyendijk L, Rothova A, et al. Detection of intraocular antibody production to herpes viruses in acute retinal necrosis syndrome. *Am J Ophthalmol* 1994;117:201-210
- ¹⁰⁷ Nishi M, Hanashiro R, Mori S, et al. Polymerase chain reaction for the detection of varicella-zoster genome in ocular samples from patients with acute retinal necrosis. *Am J Ophthalmol* 1992;114:603-609
- ¹⁰⁸ Sado K, Kimura T, Hotta Y, et al. Acute retinal necrosis syndrome associated with herpes simplex keratitis. *Retina* 1994;14:260-263
- ¹⁰⁹ Selliti TP, Huang AJW, Schiffman J, David JL. Association of herpes zoster ophthalmicus with acquired immunodeficiency syndrome and acute retinal necrosis. *Am J Ophthalmol* 1993;116:297-301
- ¹¹⁰ Batisse D, Eliazewicz M, Zazoun I, et al. Acute retinal necrosis in the course of AIDS: a study of 26 cases. *AIDS* 1996;10:55-60
- ¹¹¹ Parver LM, Aufer C, Carpenter DO. Choroidal blood flow as a heat dissipating mechanism in the macula. *Am J Ophthalmol*. 1980;89:641-646
- ¹¹² Helm CJ, Holland GN . Ocular tuberculosis. *Surv Ophthalmol*. 1993;38(3):229
- ¹¹³ Donahue HC. Ophthalmologic experience in a tuberculosis sanatorium. *Am J Ophthalmol* 1967; 64:742.

-
- ¹¹⁴ Goldenburg, M, Fabricant, ND. The eye in the tuberculous patient. *Trans Sect Ophthalmol Am Med Assn* 1930; 135.
- ¹¹⁵ Ng WT, Franzco PV. Ocular association of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy and the global perspective. *Clin Exp Ophthalmol* 2005;33:317–29
- ¹¹⁶ Bouza E, Merino P, Muñoz P, Sanchez-Carrillo C, Yáñez J, Cortés C. Ocular tuberculosis. A prospective study in a general hospital. *Medicine (Baltimore)*. 1997;76(1):53.
- ¹¹⁷ Beare NA, Kublin JG, Lewis DK, Schijffelen MJ, Peters RP, Joaki G, et al. Ocular disease in patients with tuberculosis and HIV presenting with fever in Africa. *Br J Ophthalmol*. 2002;86(10):1076
- ¹¹⁸ Jones BE, Young SM, Antoniskis D, Davidson PT, Kramer F, Barnes PF. Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1292—7
- ¹¹⁹ Thompson MJ, Albert DM. Ocular tuberculosis. *Arch Ophthalmol* 2005; 123:844
- ¹²⁰ Rosen PH, Spalton DJ, Graham EM. Intraocular tuberculosis. *Eye* 1990;4:486-492
- ¹²¹ Helm CJ, Holland GN. Ocular tuberculosis. *Surv Ophthalmol* 1993;38:229-256
- ¹²² Berinstein DM, Gentile RC, McCormick SA, Walsh JB. Primary choroidal tuberculoma. *Arch Ophthalmol* 1997; 115:430.
- ¹²³ Jabbour NM, Faris B, Trempe CL. A case of pulmonary tuberculosis presenting with a choroidal tuberculoma. *Ophthalmology*. 1985;92(6):834.
- ¹²⁴ Perez Blazquez E, Montero Rodriguez M, Mendez Ramos MJ. Tuberculous choroiditis and acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Ophthalmol*. 1994;26(2):50.
- ¹²⁵ Cangemi FE, Friedman AH, Josephberg R. Tuberculoma of the choroid. *Ophthalmology*. 1980;87(3):252.
- ¹²⁶ Vasconcelos-Santos DV, Zierhut M, Rao NA. Strengths and weaknesses of diagnostic tools for tuberculous uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2009; 17: 351–355.
- ¹²⁷ Barondes MJ, Sponsel WE, Stevems TS, Plotnik RD. Tuberculous choroiditis diagnosed by chorioretinal endobiosy. *Am J Ophthalmol* 1991;112:460-461
- ¹²⁸ Kotake S, Kimura K, Yoshikawa K, et al. Polymerase chain reaction for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* in ocular tuberculosis. *Am J Ophthalmol* 1994;117:805-806
- ¹²⁹ Sarvananthan N, Wiselka M, Bibby K. Intraocular tuberculosis without detectable systemic infection. *Arch Ophthalmol* 1998; 116:1386
- ¹³⁰ Biswas J, Therese L, Madhavan HN. Use of polymerase chain reaction in detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex DNA from vitreous sample of Eales' disease. *Br J Ophthalmol* 1999; 83:994.
- ¹³¹ Biswas J, Kumar SK, Rupauliha P, Misra S, Bharadwaj I, Therese L. Detection of *mycobacterium tuberculosis* by nested polymerase chain reaction in a case of subconjunctival tuberculosis. *Cornea*. 2002;21(1):123

- ¹³² Bowyer JD, Gormley PD, Seth R, Downes RN, Lowe J . Choroidal tuberculosis diagnosed by polymerase chain reaction. A clinicopathologic case report. *Ophthalmology*. 1999;106(2):290.
- ¹³³ S Basu and T Das. Pitfalls in the management of TB-associated uveitis. *Eye* (2010) 24, 1681–1684
- ¹³⁴ Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, Padayatchi N, Baxter C, Gray A, et. Al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy in the HIV-infected patient . *N Engl J Med*. 2010;362(8):697.
- ¹³⁵ Biswas J, Madhavan HN, Gopal L, Badrinath SS . Intraocular tuberculosis. Clinicopathologic study of five cases. *Retina*. 1995;15(6):461.
- ¹³⁶ Gupta V, Gupta A, Rao NA. Intra-ocular tuberculosis Fan update. *Surv Ophthalmol* 2007; 52: 561–586.
- ¹³⁷ Wolfensberger TJ, Piguet B, Herbort CP . Indocyanine green angiographic features in tuberculous chorioretinitis. *Am J Ophthalmol*. 1999;127(3):350
- ¹³⁸ Hoover DR, Saah AJ, Bacellar H, Phair J, Detels R, Anderson R, Kaslow RA Clinical manifestations of AIDS in the era of pneumocystis prophylaxis. Multicenter AIDS Cohort Study. *N Engl J Med*. 1993;329(26):1922.
- ¹³⁹ Stansell JD, Osmond DH, Charlebois E, LaVange L, Wallace JM, Alexander BV, et. al . Predictors of *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-infected persons. Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(1):60.
- ¹⁴⁰ Phair J, Muñoz A, Detels R, Kaslow R, Rinaldo C, Saah A . The risk of *Pneumocystis carinii* pneumonia among men infected with human immunodeficiency virus type 1. Multicenter AIDS Cohort Study Group. *N Engl J Med*. 1990;322(3):161
- ¹⁴¹ Stansell JD, Osmond DH, Charlebois E, LaVange L, Wallace JM, Alexander BV, et. al. Predictors of *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-infected persons. Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(1):60
- ¹⁴² Dugel PU, Rao NA, Forster DJ, Chong LP, Frangieh GT, Sattler F. *Pneumocystis carinii* choroiditis after long-term aerosolized pentamidine therapy. *Am J Ophthalmol*. 1990; 110(2):113-7
- ¹⁴³ Shami MJ, Freeman W, Friedberg D, Siderides E, Listhaus A, Ai E. A multicenter study of *Pneumocystis* choroidopathy. *Am J Ophthalmol*. 1991; 112(1):15-22
- ¹⁴⁴ Kramer M, Lynn W, Lighman S. HIV/AIDS and the eye. *Hosp Med* 2003; 64:421–4
- ¹⁴⁵ Goldberg DE, Smithen LM, Angelilli A, Freeman WR. HIV associated retinopathy in the HAART era. *Retina (The Journal of Retinal and Vitreous Diseases)* 2005; 25:633–49
- ¹⁴⁶ Wolff AJ, O'Donnell AE . Pulmonary manifestations of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Chest*. 2001;120(6):1888.
- ¹⁴⁷ Shami MJ, Freeman W, Friedberg D, Siderides E, Listhaus A, Ai E. A multicenter study of *Pneumocystis* choroidopathy. *Am J Ophthalmol*. 1991;112(1):15-22

-
- ¹⁴⁸ Foster RE, Lowder CY, Meisler DM, Huang SS, Longworth DL. Presumed *Pneumocystis carinii* choroiditis. Unifocal presentation, regression with intravenous pentamidine, and choroiditis recurrence. *Ophthalmology*. 1991; 98(9):1360-5.
- ¹⁴⁹ Jarvis JN, Harrison TS. HIV-associated cryptococcal meningitis. *AIDS* 2007; 21:2119.
- ¹⁵⁰ Park BJ, Wannemuehler KA, Marston BJ, Govender N, Pappas PG, Chiller TM . Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS. *AIDS*. 2009;23(4):525.
- ¹⁵¹ Jabs DA. Ocular manifestations of HIV infection. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1995;93:623-83
- ¹⁵² Carney MD, Coombs JL, Waschler W. Cryptococcal choroiditis. *Retina* 1990;10:27-32
- ¹⁵³ Hajjeh RA, Conn LA, Stephens DS, Baughman W, Hamill R, Graviss E, Pappas PG, Thomas C, Reingold A, Rothrock G, Hutwagner LC, Schuchat A, Brandt ME, Pinner RW. Cryptococcosis: population-based multi-state active surveillance and risk factors in human immunodeficiency virus-infected persons. Cryptococcal Active Surveillance Group. *J Infect Dis*. 1999;179(2):449-54
- ¹⁵⁴ Scherer WJ, Lee K. Implications of early systemic therapy on the incidence of endogenous fungal endophthalmitis. *Ophthalmology*. 1997; 104:1593-1598.
- ¹⁵⁵ Muccioli C, Belfort R, Neves R, Rao N. Limbal and choroidal *Cryptococcus* infection in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol* 1995;120:539-540
- ¹⁵⁶ Rosenblatt MA, Cunningham C, Teich SS, et al. Choroidal lesions in patients with AIDS. *Br J Ophthalmol* 1990;74:610-614
- ¹⁵⁷ Muccioli C, Belfort R, Neves R, Rao N. Limbal and choroidal *Cryptococcus* infection in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol* 1995;120:539-540
- ¹⁵⁸ Balmes R, Bialasiewicz AA, Busse H. Conjunctival cryptococcosis preceding human immunodeficiency virus seroconversion. *Am J Ophthalmol* 1992;1132:719-721
- ¹⁵⁹ Charles NC, Boxrud CA, Small EA. Cryptococcosis of the anterior segment in acquired immune deficiency syndrome. *Ophthalmology* 1992;99:813-816
- ¹⁶⁰ Garlipp CR, Rossi CL, Bottini PV Cerebrospinal fluid profiles in acquired immunodeficiency syndrome with and without neurocryptococcosis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1997;39(6):323.
- ¹⁶¹ Tanner DC, Weinstein MP, Fedorciw B, Joho KL, Thorpe JJ, Reller L . Comparison of commercial kits for detection of cryptococcal antigen. . *J Clin Microbiol*. 1994;32(7):1680.
- ¹⁶² Jabs DA, Holbrook JT, Van Natta ML, Clark R, Jacobson MA, Kempen JH, et. al. Risk factors for mortality in patients with AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy. *Ophthalmology*. 2005; 112(5):771-9
- ¹⁶³ Hage CA, Wheat LJ, Loyd J, Allen SD, Blue D, Knox KS . Pulmonary histoplasmosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2008; 29(2):151.

- ¹⁶⁴ Baddley JW, Sankara IR, Rodriquez JM, Pappas PG, Many WJ J . Histoplasmosis in HIV-infected patients in a southern regional medical center: poor prognosis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2008;62(2):151.
- ¹⁶⁵ Specht CS, Mitchell KT, Bauman AE, Gupta M. Ocular histoplasmosis with retinitis in a patient with acquired immune deficiency syndrome. *Ophthalmology* 1991;98: 1356-1359
- ¹⁶⁶ Vail GM, Mocherla S, Wheat LJ, Goldberg J, Camp A, Brizendine E, Schnizlein-Bick C . Cellular immune response in HIV-infected patients with histoplasmosis. . *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002; 29(1):4
- ¹⁶⁷ Foster RE, Lowder CY, Meisler DM, et al. Presumed *Pneumocystis carinii* choroiditis. *Ophthalmology* 1991; 98:1360-1365
- ¹⁶⁸ Specht SC, Mitchell KT, Mauman AE, et al. Ocular histoplasmosis with retinitis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Ophthalmology*. 1991; 98:1356-1359.
- ¹⁶⁹ Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, Brooks JT, Pau A, Masur H, Centers for Disease Control and Prevention (CDC), National Institutes of Health, HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep*. 2009; 58(RR-4):1.
- ¹⁷⁰ Baddley JW, Sankara IR, Rodriquez JM, Pappas PG, Many WJ Jr . Histoplasmosis in HIV-infected patients in a southern regional medical center: poor prognosis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2008; 62(2):151.
- ¹⁷¹ Couppié P, Aznar C, Carme B, Nacher M . American histoplasmosis in developing countries with a special focus on patients with HIV: diagnosis, treatment, and prognosis. *Curr Opin Infect Dis*. 2006;19(5):443.
- ¹⁷² Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, Brooks JT, Pau A, Masur H, Centers for Disease Control and Prevention (CDC), National Institutes of Health, HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America . Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep*. 2009;58(RR-4):1.
- ¹⁷³ Goldman M, Zackin R, Fichtenbaum CJ, Skiest DJ, Koletar SL, Hafner R, et al.A, AIDS Clinical Trials Group A5038 Study Group . Safety of discontinuation of maintenance therapy for disseminated histoplasmosis after immunologic response to antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2004; 38(10):1485.
- ¹⁷⁴ Huet E, Hadji C, Hulin A, et al. Therapeutic monitoring is necessary for the association itraconazole and efavirenz in a patient with AIDS and disseminated histoplasmosis. *AIDS* 2008; 22:1885.
- ¹⁷⁵ Reed C, von Reyn CF, Chamblee S, Ellerbrock TV, Johnson JW, Marsh BJ, et. Al. Environmental risk factors for infection with *Mycobacterium avium* complex. *Am J Epidemiol*. 2006;164(1):32.
- ¹⁷⁶ Fordham von Reyn C, Arbeit RD, Tosteson AN, Ristola MA, Barber TW, Waddell R, et. Al. The international epidemiology of disseminated *Mycobacterium avium* complex infection in AIDS. *International MAC Study Group*. *AIDS*. 1996;10(9):1025.

-
- ¹⁷⁷ Whitcup SM, Fenton RM, Pluda JM. *Pneumocystis carinii* and *mycobacterium avium* intracellular infection of the choroid. *Retina* 1992;12:331-335
- ¹⁷⁸ Morinelli EN, Dugel PU, Riffenburg R, Rao NA. Infectious multifocal choroiditis in patients with acquired immune deficiency syndrome. *Ophthalmology* 1993;100:1014-1021
- ¹⁷⁹ Havlir DV, Haubrich R, Hwang J, Dunne MW, Currier J, Forthal D, Torriani F, Richman DD, McCutchan JA . Human immunodeficiency virus replication in AIDS patients with *Mycobacterium avium* complex bacteremia: a case control study. California Collaborative Treatment Group. *J Infect Dis.* 1998;177(3):595
- ¹⁸⁰ Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, Brooks JT, Pau A, Masur H, Centers for Disease Control and Prevention (CDC), National Institutes of Health, HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep.* 2009;58(RR-4):1.
- ¹⁸¹ Kuppermann BD, Holland GN. Immune recovery uveitis.. *Am J Ophthalmol.* 2000 Jul;130(1):103-6
- ¹⁸² Nguyen QD, Kempen JH, Bolton SG, Dunn JP, Jabs DA. Immune recovery uveitis in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis after highly active antiretroviral therapy. *Am J Ophthalmol.* 2000 May;129(5):634-9
- ¹⁸³ Goldberg DE, Wang H, Azen SP, Freeman WR. Long term visual outcome of patients with cytomegalovirus retinitis treated with highly active antiretroviral therapy. *Br J Ophthalmol.* 2003 Jul;87(7):853-5
- ¹⁸⁴ Jabs DA, Ahuja A, Van Natta M, Lyon A, Srivastava S, Gangaputra S. Course of cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy: five-year outcomes. *Ophthalmology.* 2010; 117(11):2152-61.e1-2.
- ¹⁸⁵ Arevalo JF, Mendoza AJ, Ferretti Y. Immune recovery uveitis in AIDS patients with cytomegalovirus retinitis treated with highly active antiretroviral therapy in Venezuela. *Retina.* 2003; 23(4):495-502
- ¹⁸⁶ Ortega-Larrocea G, Espinosa E, Reyes-Teran G. Lower incidence and severity of cytomegalovirus-associated immune recovery uveitis in HIV-infected patients with delayed highly active antiretroviral therapy. *AIDS.* 2005; 19(7):735-8
- ¹⁸⁷ Kempen JH, Min YI, Freeman WR, et al. Risk of immune recovery uveitis in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis. *Ophthalmology* 2006;113:684–92
- ¹⁸⁸ Goldberg DE, Wang H, Azen SP, Freeman WR Long term visual outcome of patients with cytomegalovirus retinitis treated with highly active antiretroviral therapy. *Br J Ophthalmol.* 2003;87(7):853.
- ¹⁸⁹ Robinson MR, Csaky KG, Lee SS, Masur H, Polis MA. Fibrovascular changes misdiagnosed as cytomegalovirus retinitis reactivation in a patient with immune recovery. *Clin Infect Dis.* 2004;38(1):139.
- ¹⁹⁰ Karavellas MP, Azen SP, MacDonald JC, Shufelt CL, Lowder CY, Plummer DJ, et. al. Immune recovery vitritis and uveitis in AIDS: clinical predictors, sequelae, and treatment outcomes. *Retina.* 2001;21(1):1.
- ¹⁹¹ Nguyen QD, Kempen JH, Bolton SG, Dunn JP, Jabs DA, Thorne JE, Jab Immune recovery uveitis in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis after highly active antiretroviral therapy. *Am J Ophthalmol.* 2000 May;129(5):634-9

-
- ¹⁹² Kempen JH, Min YI, Freeman WR, Holland GN, Friedberg DN, Dieterich DT, Jabs DA, Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group. Risk of immune recovery uveitis in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis. *Ophthalmology*. 2006;113(4):684
- ¹⁹³ Morrison VL, Kozak I, LaBree LD, Azen SP, Kayicioglu OO, Freeman WR. Intravitreal triamcinolone acetonide for the treatment of immune recovery uveitis macular edema. *Ophthalmology*. 2007; 114(2):334-9
- ¹⁹⁴ Balba GP, Kumar PN, James AN, et al. Ocular syphilis in HIV positive patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Am J Med* 2006;119: 448.e21–448.e25
- ¹⁹⁵ Villanueva AV, Sahouri MJ. Posterior uveitis in patients with positive serology for syphilis. *Clin Infect Dis*. 2000; 30:479-485.
- ¹⁹⁶ CDC. Sexually Transmitted Diseases Surveillance, 2008. Division of STD Prevention, November 2009. U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta GA
- ¹⁹⁷ Marra CM, Maxwell CL, Smith SL, et al. Cerebrospinal fluid abnormalities in patients with syphilis: association with clinical and laboratory features. *J Infect Dis*. 2004; 189:369-376.
- ¹⁹⁸ Gayle P. Balba, MD, Princy N. Kumar, MD, Andrea N. James, MD, Anurag Malani, MD, Allan G et al. Ocular Syphilis in HIV-Positive Patients Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy. *The American Journal of Medicine* 2006;119, 448.e21-448.e25
- ¹⁹⁹ Kuruvilla A. Acquired syphilitic retinitis and HIV. *Lancet* 2000; 355:2073–4
- ²⁰⁰ Centers for Disease Control. Primary and Secondary Syphilis—United States, 2000-2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2002; 51(43):971-973.
- ²⁰¹ Gayle P. Balba, MD, Princy N. Kumar, MD, Andrea N. James, MD, Anurag Malani, MD, Allan G et al. Ocular Syphilis in HIV-Positive Patients Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy. *The American Journal of Medicine* 2006; 119, 448.e21-448.e25
- ²⁰² Ho AC, Guyer DR, Yanuzzi LA, Brown GC. Ocular syphilis: Classic manifestations and recent observations. *Sem Ophthalmol* 1993;8:53-60
- ²⁰³ Rompalo AM, Joesoef MR, O'Donnell JA, Augenbraun M, Brady W, et al , Syphilis and HIV Study Group. Clinical manifestations of early syphilis by HIV status and gender: results of the syphilis and HIV study. *Sex Transm Dis*. 2001; 28(3):158
- ²⁰⁴ Kramer M, Lynn W, Lighman S. HIV/AIDS and the eye. *Hosp Med* 2003; 64:421–4
- ²⁰⁵ Oette M, Hemker J, Feldt T, Sagir A, Best J, Haussinger D. Acute syphilitic blindness in an HIV positive patient. *AIDS Patient Care and STDs* 2005;19:209–11
- ²⁰⁶ McLeish WM, Pulido JS, Holland S, Culbertson WW, Winward K. The ocular manifestations of syphilis in the human immunodeficiency virus type 1-infected host. *Ophthalmology*. 1990 Feb;97(2):196-203.
- ²⁰⁷ Olea JL, Mateos JM, Orduña E, et al. Neuroretinitis sifilitica en VIH+. *St Ophthalmol* 1990;9:51-56

-
- ²⁰⁸ Levy JH, Liss RA, Maguire AM. Neurosyphilis and ocular syphilis in patients with concurrent human immunodeficiency virus infection. *Retina*. 1989; 9(3):175-80.
- ²⁰⁹ Aldave JA, King JA, Cunningham ET. Ocular syphilis. *Curr Opin Ophthalmol* 2001;12:433-41
- ²¹⁰ Uglietti A, Antoniazzi E, Pezzotta S, Maserati R. Syphilitic uveitis as presenting feature of HIV infection in elderly patients. *AIDS* 2007; 21:535
- ²¹¹ Ghanem KG, Moore RD, Rompalo AM, Erbelding EJ, Zenilman JM, Gebo KA. Neurosyphilis in a clinical cohort of HIV-1-infected patients. *AIDS*. 2008;22(10):1145
- ²¹² Balba GP, Kumar PN, James AN et al. Ocular syphilis in HIV positive patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Am J Med* 2006;119: 448.e21-448.e25
- ²¹³ Aldave JA, King JA, Cunningham ET. Ocular syphilis. *Curr Opin Ophthalmol* 2001;12:433-441
- ²¹⁴ Becerra LI, Ksiazek SM, Savino PJ, Marcus DK, Buckley RM, Sergott RC, Bosley TM. Syphilitic uveitis in human immunodeficiency virus-infected and noninfected patients. *Ophthalmology*. 1989 Dec;96(12):1727-30
- ²¹⁵ Johnson PDR, Graves SR, Steward L, et al. Specific syphilis serological tests may become negative in HIV infection. *AIDS* 1991;5:419-423
- ²¹⁶ Hass JS, Bolan G, Larsen SA, et al. Sensitivity of treponemal tests for detecting prior treated syphilis during human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1990;162:862-866
- ²¹⁷ Kiss S, Max Damico F, Young LH. Ocular manifestations and treatment of syphilis. *Semin Ophthalmol* 2005;20:161-7
- ²¹⁸ MMWR Recomm Rep. 2010 Dec 17;59(RR-12):1-110 Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. Workowski KA, Berman S.
- ²¹⁹ Goldberg DE, Smith LM, Angelilli A, Freeman WR. HIV associated retinopathy in the HAART era. *Retina (The Journal of Retinal and Vitreous Diseases)* 2005;25:633-49
- ²²⁰ Balba GP, Kumar PN, James AN, et al. Ocular syphilis in HIV positive patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Am J Med* 2006;119: 448.e21-448.e25
- ²²¹ Workowski KA, Berman S. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010 Dec 17;59(RR-12):1-110.
- ²²² Plummer DJ, Sample PA, Freeman WR. Visual dysfunction in HIV positive patients without infectious retinopathy. *AIDS Patient Care and STDs* 1998;12:171-9
- ²²³ Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, Aschman DJ, Holmberg SD. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med*. 1998 Mar 26;338(13):853-60
- ²²⁴ Chandler JW. Ocular infections associated with sexually transmitted diseases and AIDS (Chapter 66, part VII). *STD Care Manage*, 1998;12: 903-9

-
- ²²⁵ Kozak I, Bartsch DU, Cheng L, Kosobucki BR, Freeman WR. Objective analysis of retinal damage in HIV positive patients in the HAART era using OCT. *Am J Ophthalmol* 2005;139:295–301
- ²²⁶ Kuppermann BD, Petty JG, Richman DD, et al. Correlation between CD4+ counts and prevalence of cytomegalovirus retinitis and human immunodeficiency virus-related noninfectious retinal vasculopathy in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol* 1993;115:575-582
- ²²⁷ Furrer H, Barloggio A, Egger M, Garweg JG. Retinal microangiopathy in human immunodeficiency virus infection is related to higher human immunodeficiency virus-1 load in plasma. *Ophthalmology* 2003;110:432–6
- ²²⁸ Chiou SH, Liu CY, Hsu WM, et al. Ophthalmic findings in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *J Microbiol Immunol Infect* 2000;33:45–8
- ²²⁹ Cunningham ET, Levinson RD, Jampol LM, Engstrom RE, Lewis H, Holland G. Ischaemic maculopathy in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol* 2001;132:727–33
- ²³⁰ Rescigno R, Dinowitz M. Ophthalmic manifestations of immunodeficiency states. *Clin Rev Allerg Immunol* 2001;20:163–81
- ²³¹ Finlayson J, Laing RB, Cadwgan A, Green F. HIV retinopathy at seroconversion. *Br J Ophthalmol.* 1998; 82(11):1339-40
- ²³² Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, et al. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 2009; 58:1.
- ²³³ Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, et al. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 2011; 58:1.
- ²³⁴ Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. October 14, 2011; 1–167. Disponible en : [http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/ AdultandAdolescentGL.pdf](http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf).
- ²³⁵ Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Actualización enero 2012. Disponible en: http://www.msc.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/profSanitarios/DocConsensoTARGESIDA_PNS2012.pdf
- ²³⁶ Jabs DA, Van Natta ML, Holbrook JT, Kempen JH, Meinert CL, Davis MD. Longitudinal study of the ocular complications of AIDS: 1. Ocular diagnoses at enrollment. *Ophthalmology.* 2007 Apr;114(4):780-6. Epub 2007 Jan 25.
- ²³⁷ Hoffmann, Rockstroh, and Kamps adaptado por Dr. Gustavo Reyes-Terán et al., Christian Hoffmann, HIV Medicine, M.D. University of Schleswig Holstein Infectious Diseases Outpatient Clinic Kiel Chemnitzstr, 2005
- ²³⁸ BlandJM, AltmanDG. Transformations, means, and confidence intervals. *BMJ* 1996; 312: 1079

-
- ²³⁹ King, E. N. y Ryan, T. P. (2002). A Preliminary Investigation of Maximum Likelihood Logistic Regression versus Exact Logistic Regression. *The American Statistician*, Vol. 56, No. 3, pp. 163-170
- ²⁴⁰ P. Allison, Convergence Failures in Logistic Regression, SAS Global Forum 2008
- ²⁴¹ Georg Heinze and Michael Schemper, A solution to the problem of separation in logistic regression, *Statistics in Medicine*, 2002, vol. 21 2409-2419
- ²⁴² Hirji, K. F Exact Analysis of Discrete Data. Boca Raton: Chapman and Hall. 2005.
- ²⁴³ Centers for Disease Control (CDC). Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. Council of State and Territorial Epidemiologists; AIDS Program, Center for Infectious Diseases. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1993; 36 Suppl 1:1S.
- ²⁴⁴ King, E. N. y Ryan, T. P. A Preliminary Investigation of Maximum Likelihood Logistic Regression versus Exact Logistic Regression. *The American Statistician*, 2002 Vol. 56, No. 3, pp. 163-170.
- ²⁴⁵ P. Allison, Convergence Failures in Logistic Regression, SAS Global Forum 2008
- ²⁴⁶ Hirji, K. F. Exact Analysis of Discrete Data. Boca Raton: Chapman and Hall. 2005.
- ²⁴⁷ Georg Heinze and Michael Schemper, A solution to the problem of separation in logistic regression, *Statistics in Medicine*, 2002, vol. 21 2409-2419
- ²⁴⁸ Kestelyn, P.G., Cunningham, E.T. Jr. HIV/AIDS and blindness. *Bull World Health Organ* 2001; 79: 208-213.
- ²⁴⁹ Moraes, H.V. Jr. Ocular manifestations of HIV/AIDS. *Curr Opin Ophthalmol* 2002; 13: 397-403.
- ²⁵⁰ Jabs DA, Van Natta ML, Holbrook JT et al. Longitudinal study of the ocular complications of AIDS. 2. Ocular examination results at enrollment. *Ophthalmology* 2007; 114: 787-93.
- ²⁵¹ Web Gabriel Rada. Revisado 2007 Tomás Merino. Estudios de Prevalencia. Disponible en: <http://escuela.med.puc.cl/recursos/recepidem/epiDesc7.htm>. Acceso el 15 de abril de 2012
- ²⁵² JS Milton, Tsokos JO. Estadística para biología y ciencias de la salud. 3ª ed. Madrid: Interamericana McGraw Hill; 2007
- ²⁵³ Jabs DA, Van Natta ML, Holbrook JT, Kempen JH, Meinert CL, Davis MD. Longitudinal study of the ocular complications of AIDS: 1. Ocular diagnoses at enrollment. *Ophthalmology*. 2007; 114(4):780-6.
- ²⁵⁴ Biswas J, Madhavan HN, AE George, Kumarasamy N, Solomon S. Ocular lesions associated with HIV infection in India: a series of 100 consecutive patients evaluated at a referral center. *J Ophthalmol* 2000;129:9-15.
- ²⁵⁵ Gharai S, Venkatesh P, Garg S, Sharma SK, Vohra R. Ophthalmic manifestations of HIV infections in India in the era of HAART: analysis of 100 consecutive patients evaluated at a tertiary eye care center in India. *Ophthalmic Epidemiol* 2008;15:264-271
- ²⁵⁶ Shah SU, Kerkar SP, Pazare AR. Evaluation of ocular manifestations and blindness in HIV/AIDS patients on HAART in a tertiary care hospital in western India. *Br J Ophthalmol* 2009; 93:88-90

-
- ²⁵⁷ Jabs DA, Van Natta ML, Holbrook JT, et al. Longitudinal study of the ocular complications of AIDS. 2. Ocular examination results at enrollment. *Ophthalmology* 2007; 114: 787–93.
- ²⁵⁸ Gharai S, Venkatesh P, Garg S, Sharma SK, Vohra R. Ophthalmic manifestations of HIV infections in India in the era of HAART: analysis of 100 consecutive patients evaluated at a tertiary eye care center in India. *Ophthalmic Epidemiol* 2008;15:264-271
- ²⁵⁹ Lai T, Wong R., Luk F, Chan C., et al. Ophthalmic manifestations and risk factors for mortality of HIV patients in the post-highly active anti-retroviral therapy era. *Clinical and Experimental Ophthalmology* 2011; 39: 99–104
- ²⁶⁰ Uemura A, Yashiro S, Takeda N, Oka S. Ocular complications in patients with human immunodeficiency virus infection. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* . *Ophthalmology* 2006; 110: 698–702.
- ²⁶¹ Pathai S, Deshpande A, Gilbert C, Lawn S. Prevalence of HIV-associated ophthalmic disease among patients enrolling for antiretroviral treatment in India: A cross-sectional study. *BMC Infectious Diseases* 2009; 9:158
- ²⁶² Tobaru L, Morales L, Barriga G, Carbone A, Cuellar L, et al. Manifestaciones oftalmológicas en el SIDA. *Rev. Méd. hered* 1993; 4(2):67-75,
- ²⁶³ Mávila C, Álvarez Z, Martínez L, Triana I, Morell Z. Caracterización de las alteraciones oftalmológicas en pacientes con VIH/SIDA. *Mediciego* 2011; 17(2)
- ²⁶⁴ Aize Kijlstra Vincent N.A. Klaren. Toxoplasmosis, an overview with emphasis on ocular involvement. *Ocular Immunology and Inflammation* 2002;10: 1–26
- ²⁶⁵ Hardyc D, Hollanda GN, Vaudauxa JD, Jenga SM, Yua F, Goldenberg DT et al. UCLA CMV Retinitis Study Group. Characteristics of Untreated AIDS -related Cytomegalovirus Retinitis. I. Findings before the era of highly active antiretroviral therapy (1988 to 1994). *J Ophthalmol.* 2008; 145(1):5-11.
- ²⁶⁶ Cox F, Meyer D, Hughes WT. Cytomegalovirus in tears from patients with normal eyes and with acute cytomegalovirus chorioretinitis. *J Ophthalmol.* 2003; 80:817-24.
- ²⁶⁷ Pathai S, Gilbert C, Weiss A, McNally M, D. Lawn S. Differing spectrum of HIV-associated ophthalmic disease among patients starting antiretroviral therapy in India and South Africa. *Tropical Medicine and International Health* 2011; 16: 356–359
- ²⁶⁸ Ho M. Epidemiology of cytomegalovirus infections. *Rev Infect Dis.* 1990; 12, 7:S701.
- ²⁶⁹ JL Jones, V D, et al. Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in the United States. *Clin Infect Dis* 2009; 49:878.
- ²⁷⁰ Jaffar S, Ariyoshi K, Frith P et al. Retinal manifestations of HIV-1 and HIV-2 infections among hospital patients in The Gambia, west Africa. *Tropical Medicine and International Health.* 1999; 4, 487–492
- ²⁷¹ Pathai S, Gilbert C, Weiss A, McNally M, D. Lawn S. Differing spectrum of HIV-associated ophthalmic disease among patients starting antiretroviral therapy in India and South Africa. *Tropical Medicine and International Health* 2011;16.3:356–359

- ²⁷² Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, Aschman DJ, Holmberg SD. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med*. 1998; 338(13):853-60
- ²⁷³ Chandler JW. Ocular infections associated with sexually transmitted diseases and AIDS (Chapter 66, part VII). *STD Care Manage*, 1998;12: 903-9
- ²⁷⁴ Vrabec TR. Posterior segment manifestations of HIV/AIDS. *Surv Ophthalmol*. 2004; 49:131-157.
- ²⁷⁵ Ausayakhun S, Watananikorn S, Ittipunkul N, Chaidaroon W, Patikulsila P, Patikulsila D. Epidemiology of the ocular complications of HIV infection in Chiang Mai. *J Med Assoc Thai* 2003; 86: 399-406
- ²⁷⁶ Accorinti M, Pirraglia MP, Corradi R, et al. Changing patterns of ocular manifestations in HIV seropositive patients treated with HAART. *Eur J Ophthalmol*. 2006; 16:728-32.
- ²⁷⁷ Pathai S, Deshpande A, Gilbert C, Lawn S. Prevalence of HIV-associated ophthalmic disease among patients enrolling for antiretroviral treatment in India: A cross-sectional study. *BMC Infectious Diseases* 2009; 9:158
- ²⁷⁸ Jabs DA, Ahuja A, Van Natta M, Lyon A, Srivastava S, Gangaputra S. Course of cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy: five-year outcomes. *Ophthalmology*. 2010; 117(11):2152-61.e1-2.
- ²⁷⁹ Arevalo JF, Mendoza AJ, Ferretti Y. Immune recovery uveitis in AIDS patients with cytomegalovirus retinitis treated with highly active antiretroviral therapy in Venezuela. *Retina*. 2003;23(4):495-502
- ²⁸⁰ Zegans ME, Walton RC, Holland GN, O'Donnell JR, Jacobson MA, Margolis TP. Transient vitreous inflammatory reactions associated with combination antiretroviral therapy in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis. *J Ophthalmol* 1998;125:292-300.
- ²⁸¹ Kempen JH, Min YI, Freeman WR, et al. Risk of immune recovery uveitis in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis. *Ophthalmology* 2006;113:684-92
- ²⁸² Holland G. Immune recovery uveitis. *Ocular Immunology and Inflammation* 1999; 7: 3-215-221
- ²⁸³ Richards JC, Maartens G, Davidse AJ. Course and complications of varicella zoster ophthalmicus in a high HIV seroprevalence population (Cape Town, South Africa). *Eye* 2009; 23, 376-381
- ²⁸⁴ Sims JL, Yeoh J, Stawell RJ. Acute retinal necrosis: a case series with clinical features and treatment outcomes. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2009;37(5): 473-477
- ²⁸⁵ Specht CS, Mitchell KT, Bauman AE, Gupta M. Ocular histoplasmosis with retinitis in a patient with acquired immune deficiency syndrome. *Ophthalmology* 1991;98: 1356-1359
- ²⁸⁶ Morinelli EN, Dugel PU, Riffenburg R, Rao NA. Infectious multifocal choroiditis in patients with acquired immune deficiency syndrome. *Ophthalmology* 1993;100:1014-1021
- ²⁸⁷ Doris JP, Saha K, Jones NP, Sukthankar. A. Ocular syphilis: the new epidemic. *Eye* 2006; 20: 703-705.
- ²⁸⁸ Sharma SK, Mohan A, Kadiravan T. HIV-TB co-infection. Epidemiology, diagnosis & management. *Indian J Med Res*. 2005;121:550-67.

-
- ²⁸⁹ Biswas J, Narain S, Das D, Ganesh SK. Pattern of uveitis in a referral uveitis clinic in India. *Int Ophthalmol*. 1996-1997;20:223-228.
- ²⁹⁰ Islam SM, Tabbara KF. Causes of uveitis at The Eye Center in Saudi Arabia: a retrospective review. *Ophthalmic Epidemiol*. 2002;9:239-249
- ²⁹¹ Jabs DA, Van Natta ML, Holbrook JT, Kempen JH, Meinert CL, Davis MD. Longitudinal study of the ocular complications of AIDS: 1. Ocular diagnoses at enrollment. *Ophthalmology*. 2007;114:780-786.
- ²⁹² Gharai S, Venkatesh P, Garg S, Sharma S. K., Vohra R. Ophthalmic Manifestations of HIV Infections in India in the Era of HAART: Analysis of 100 Consecutive Patients Evaluated at a Tertiary Eye Care Center in India. *Ophthalmic Epidemiology*, 2008;15:264–271
- ²⁹³ Banker, MS. Ocular manifestations in 1286 acquired immunodeficiency syndrome cases. Posterior segment manifestations of human immunodeficiency virus/ acquired immune deficiency syndrome. *Indian J Ophthalmol*. 2008; 56(5): 377–383
- ²⁹⁴ Pathai S, Deshpande A, Gilbert C, Lawn S. Prevalence of HIV-associated ophthalmic disease among patients enrolling for antiretroviral treatment in India: A cross-sectional study. *BMC Infectious Diseases* 2009; 9:158
- ²⁹⁵ Mávila C. Álvarez Díaz, Zoila C. Martínez Legón, Idalia Triana Casado, Zailyt Morell Ochoa. Caracterización de las alteraciones oftalmológicas en pacientes con VIH/SIDA. *Mediciego* 2011; 17(2)
- ²⁹⁶ Gharai S, Venkatesh P, Garg S, Sharma SK, Vohra R. Ophthalmic manifestations of HIV infections in India in the era of HAART: analysis of 100 consecutive patients evaluated at a tertiary eye care center in India. *Ophthalmic Epidemiol* 2008; 15:264-271
- ²⁹⁷ Jabs DA, Van Natta ML, Holbrook JT, Kempen JH, Meinert CL, Davis MD. Longitudinal study of the ocular complications of AIDS: 1. Ocular diagnoses at enrollment. *Ophthalmology*. 2007;114:780-786.
- ²⁹⁸ Rescigno R, Dinowitz M. Ophthalmic manifestations of immunodeficiency states. *Clin Rev Allerg Immunol* 2001;20:163–81
- ²⁹⁹ Jabs DA, Van Natta ML, Holbrook JT, Kempen JH, Meinert CL, Davis MD. Longitudinal study of the ocular complications of AIDS: 1. Ocular diagnoses at enrollment. *Ophthalmology*. 2007;114: 780-786.
- ³⁰⁰ Jabs DA, Ahuja A, Van Natta M, Lyon A, Srivastava S, Gangaputra S; Studies of the Ocular Complications of AIDS Research Group. Course of cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy: five-year outcomes. *Ophthalmology*. 2010; 117(11):2152-61.e1-2.
- ³⁰¹ Pathai S, Deshpande A, Gilbert C., D Lawn S. Prevalence of HIV-associated ophthalmic disease among patients enrolling for antiretroviral treatment in India: A cross-sectional study. *BMC Infectious Diseases* 2009;9:158.
- ³⁰² Jabs DA, Van Natta ML, Holbrook JT, Kempen JH, Meinert CL, Davis MD. Longitudinal study of the ocular complications of AIDS: 1. Ocular diagnoses at enrollment. *Ophthalmology*. 2007; 114:780-786.
- ³⁰³ Mávila C. Álvarez Díaz, Zoila C. Martínez Legón, Idalia Triana Casado, Zailyt Morell Ochoa. Caracterización de las alteraciones oftalmológicas en pacientes con VIH/SIDA. *Mediciego* 2011; 17(2)

-
- ³⁰⁴ Jabs DA, Van Natta ML, Holbrook JT, Kempen JH, Meinert CL, Davis MD. Longitudinal study of the ocular complications of AIDS: 1. Ocular diagnoses at enrollment. *Ophthalmology*. 2007; 114(4):780-6.
- ³⁰⁵ Hsu WM, Chiou SH, Chen SS, Shyong MP, Ho CK, Chen SJ, Wu CC, Kung SH, Chi CW. The HIV RNA Levels of Plasma and Ocular Fluids in AIDS Patients with Ophthalmic Infections. *Ophthalmologica*. 2004; 218(5):328-32.
- ³⁰⁶ Pathai S, Deshpande A, Gilbert C, Lawn S. Prevalence of HIV-associated ophthalmic disease among patients enrolling for antiretroviral treatment in India: A cross-sectional study. *BMC Infectious Diseases* 2009;9:158
- ³⁰⁷ Banker, MS. Ocular manifestations in 1286 acquired immunodeficiency syndrome cases. Posterior segment manifestations of human immunodeficiency virus/ acquired immune deficiency syndrome. *Indian J Ophthalmol*. 2008; 56(5): 377–383
- ³⁰⁸ Lai T, Wong R., Luk F, Chan C., et al. Ophthalmic manifestations and risk factors for mortality of HIV patients in the post-highly active anti-retroviral therapy era. *Clinical and Experimental Ophthalmology* 2011; 39: 99–104
- ³⁰⁹ Autran B, Carcelain G, Li TS et al. Positive effects of combined antiretroviral therapy on CD4+ T cell homeostasis and function in advanced HIV disease. *Science* 1997; 277:112.
- ³¹⁰ European Center for the Epidemiological Monitoring of AIDS European Non-Aggregate AIDS Data Set. Cases reported up to 30 September 1997; Report N°55
- ³¹¹ Holtzer CD, Jacobson MA, Hadley WK, Huang L, Stanley HD, Montanti R, et.al. Decline in the rate of specific opportunistic infections at San Francisco General Hospital, 1994-1997. *AIDS. Ophthalmology* 1998 1;12(14):1931-3
- ³¹² Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, et al. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 2009; 58:1.
- ³¹³ Goldberg DE, Smith LM, Angelilli A, Freeman WR: HIV-associated retinopathy in the HAART era. *MED-LINE, Retina*. 25(5):633-49; quiz 682-3, 2005